UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 N° 54

Bases du Traitement actuel de la Syphilis

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en juin 1950

PAR

Joseph ALBERT

Membres du Jury

MM.	NANTA	*Président*
	BOUNHOURE	*Assesseurs*
	GADRAT	
	BAZEX	
	LAPORTE	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau, 6
—
1950

Bases du Traitement actuel de la Syphilis

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 N° 54

Bases du Traitement actuel de la Syphilis

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en juin 1950

PAR

Joseph ALBERT

Membres du Jury

MM.	NANTA	*Président*
	BOUNHOURE	*Assesseurs*
	GADRAT	
	BAZEX	
	LAPORTE	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau, 6

1950

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM.	LEFEBVRE.
ASSESSEUR		BRUSTIER.
Doyens honoraires		GORSE, CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL.	MM. MÉRIEL.	MM. GARIPUY.
LAFFORGUE.	CLERMONT.	RIBAUT.
	SERR.	VALLOIS.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM.	RISER.
Clinique médicale		TAPIE, ROQUES.
Clinique obstétricale		GUILHEM.
Physiosologie		SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer		DUCUING.
Physique biologique et médicale		BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		NANTA.
Chimie et Toxicologie		BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie		LEFEBVRE.
Anatomie		LAZORTHES.
Histoire naturelle		DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL (R.).
Pharmacie		CAUJOLLE.
Pathologie interne et Clinique des Maladies de la Tuberculose		MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale		ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires		FABRE (P.).
Matière générale		VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		MÉRIEL (P.).
Anatomie pathologique		FABRE (J.).
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale		CALVET.
Clinique ophtalmologique		CALMETTES.
Chimie biologique		VALDIGUIÉ (P.).
Médecine légale et du Travail		PLANQUES.
Histologie et Embryologie		BROUSSY.
Médecine Sociale		BOUNHOURE.
Thérapeutique		GADRAT.
Pathologie Chirurgicale		GRIMOUD.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	MM.	BAISSET.
Anatomie		COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

Anatomie	MM.	POULHÈS.
Histologie		BIMES.
Sciences naturelles		BOUISSET.
Pharmacie		COUTURIER.
Botanique	Mme	DULUCQ-MATH
Bactériologie	Mme	ENJALBERT.
Chimie Biologique	MM.	POLONOVSKI
Physique médicale		AUVERGNAT.
Chimie générale pharmaceutique		BLANC.

AGRÉGÉS

Médecine	MM.	DARNAUD.
		GÉRAUD.
		DARDENNE.
		LAPORTE (J.)
		BAUDOT.
Ophtalmologie		DÉODATI.
Physique médicale		MARQUÈS.
Obstétrique		PONTONNIE.
Chirurgie		RIEUNAU.
		DIEULAFÉ.
		DAMBRIN (P.
Odonto-Stomatologie		CADENAT.
Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM.	GUILHEM
Chimie biologique		DOUSTE-BLAZ
Chimie pathologique		VALDIGUIÉ (P
Chimie minérale		BLANC.
Physique pharmaceutique		AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie		BAZEX.
Législation pharmaceutique.		BOUISSET.
Tuberculose		MOREL.
Chirurgie pulmonaire		DAMBRIN (P.
Parasitologie		LASSERRE.
Cryptogamie	MM.	DULUCQ-MATI
Chimie analytique	MM.	BLANC.
Hydrologie et géologie		ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale		THOMAS.
Pharmacodynamie (Méd.)		BAISSET.
Pharmacodynamie (Pharm.)		CAUJOLLE.
Bactériologie et Hygiène		LAPORTE.
Urologie		LHEZ.
Ophtalmologie		DÉODATI.
Neuro-chirurgie		LAZORTHES.
Mycologie		MORQUIER.
Physiologie		COLOMBIES.
Psychiatrie		GAYRAL.

Secrétaire de la Faculté ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK GENT

A MA FEMME

A MES PARENTS

A LA MEMOIRE DE MON BEAU-PERE

A MA GRAND-MERE ET BELLE-MERE

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur NANTA

Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Chevalier de la Légion d'honneur.

Vous nous avez fait le grand honneur de nous accepter comme élève. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur BOUNHOURE

Professeur de médecine sociale
Médecin en chef des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

Nous avons gardé de votre enseignement un souvenir reconnaissant.

Monsieur le Professeur GADRAT

Professeur de thérapeutique, Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez toujours porté le plus vif intérêt. Veuillez accepter toute notre reconnaissance.

Monsieur le Docteur BAZEX

Chargé de cours à la Faculté
Médecin dermato-venicologue des Hôpitaux.

Vous avez été notre premier maître en Dermatologie, vous continuez d'être notre guide. Soyez-en vivement remercié ici.

Monsieur le Professeur Agrégé LAPORTE

Après avoir été notre maître, vous avez accepté d'être notre juge. Nous vous en remercions.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE

ET DES HOPITAUX

A NOS CAMARADES ET AMIS

Introduction et Historique

Réservé de nos jours à quelques indications spéciales, le mercure a eu pendant des siècles une valeur historique à peu près exclusive dans le traitement de la syphilis. Il ne nous a pas semblé sans intérêt de rappeler les variations mêmes de son emploi.

Le 22 février 1495, Charles VIII entrait dans Naples, et avec lui, selon certains auteurs, la syphilis dans le monde occidental.

Pour combattre ce nouveau fléau, les médecins ont vainement recours aux pratiques en usage. Les anciens avaient proscrit le mercure qu'utilisaient les Arabes et l'école de Salerne (cf. l'onguent sarrazin de Guy de CHAULIAC) contre les dermatoses. Les guérisseurs font des frictions mercurielles aux vérolés et obtiennent d'éclatants succès; aussi, nombre de médecins les suivent-ils avec des fortunes diverses.

Dès 1496, Joseph GRUNPECK se sert d'un onguent contenant du vif argent. Peu après, il devient syphilitique et relate sa propre observation. Il essaye vainement les prescriptions qu'il avait conseillées dans son Tractatus et se confie avec les mêmes résultats aux charlatans. Il guérit seul, Dieu aidant.

Pedro PINCTOR (1500), prescrit des onguents mercuriels.

Jacobus CATANEUS (1504), contre les douleurs articulaires fait faire des frictions mercurielles sur le cou, la nuque et les articulations des cuisses et des jambes de quatre en quatre jours.

Joannes BENEDICTUS (1508), ordonne des frictions mercurielles car il se défie des fumigations.

Pour Jean DE VIGO (1514), la cure mercurielle (onctions et emplâtres) n'est que palliative quand la maladie est confirmée.

Ulrich de HUTTEN (1519), n'est pas un médecin, mais un vérolé qui a vainement recours au mercure. Il vante la cure de gaïac qui seule l'a guéri et il la décrit avec tout son rituel : séjours de trente jours dans une étuve, décoction de gaïac, diète, laxatifs, sudation.

Jérôme FRACASTOR, dans son poème « Syphilis sive morbus gallicus » (1521) et dans son Traité des maladies contagieuses (1546) décrit la syphilis et son traitement: frictions mercurielles et leur salivation salutaire, fumigations de cinabre contre les manifestations locales. Il consacre le septième et dernier livre à la cure de gaïac qui, seule, apaise les douleurs et met fin aux tourments.

Jacques de BETHENCOURT (1527), décrit les frictions et la cure de gaïac. Ses préférences vont au mercure: « la cure de gaïac est barbare par son régime rigoureux; son action est plus lente et plus faible que celle du mercure qui paraît offrir aux malades des garanties plus sérieuses ».

Nicolas de MASSA (1536), mentionne pour la première fois la salsepareille et la squine ou racine de Chine.

Jean FERNEL (1556), fait l'éloge du gaïac et le procès du mercure dont il méconnaît la puissance.

Gabriel FALLOPE (1564), connaissant les accidents dûs au mercure n'y a recours que lorsque les autres médicaments ont échoué. Aux fumigations, au mercure précipité per os, il préfère les décoctions de gaïac, de squine et de salsepareille.

Les frictions étaient dangereuses car pratiquées sur tout le corps pendant vingt à trente jours et dans une étuve entraînant la production de vapeurs qui étaient inhalées et déterminant une intoxication parfois mortelle. Aussi, le gaïac fut-il accueilli avec une grande faveur. Tout navire venant d'Hispaniola doit avoir à son bord une charge déterminée de gaïac, décrètent les Rois Catholiques. La cure (cf. la description de la préparation de la décoction et de son emploi par ASTRUC in Traité des maladies vénériennes) s'accompagne de sudation, diète, purgations, et ce, pendant trente à quarante jours. Mais la cure de gaïac tomba rapidement dans le discrédit, ainsi que ses succédanés: racine de salsepareille, de squine ou racine de Chine, bois de Sassafras, non sans de grandes controverses entre ses partisans et les mercurialistes.

La cure mercurielle est une cure héroïque avec diète, purgations, saignées. Dès les premiers jours éclate une violente stomatite. Le traitement n'est pas suspendu pour si peu, et Rabelais nous dit que : « les dentz leur tressaillayent comme font les marchettes d'ung clavier d'orgues ou d'espinette quand on joue dessus et que le gosier leur escamois comme à ung verrat que les vaultres ont acculé entre les toilles... »

Frictions pendant une semaine sur tout le corps sauf la tête, la région précordiale et l'abdomen et selon BOTAL (1563) le malade doit les premiers jours saliver une chopine, puis trois et vers le cinquième ou sixième une pinte. Certains voulaient qu'ils salivent

trois à quatre livres quotidiennement. Les éclectiques y ajoutaient de la décoction de gaïac pour activer la sudation et faisaient passer leurs malades « de Bavière en Suède ».

Certains médecins préfèrent les emplâtres sur tout le corps sauf « les parties principales ». Augier FERRIER (1553), lui, fait des lotions avec une solution de sublimé corrosif à deux onces pour 5-6 litres d'eau.

Les fumigations sont presque aussi anciennes que les frictions. Le malade subissait d'abord un traitement préparatoire par des purgations, puis était placé sous l'archet. Le mercure, sous forme de cinabre, était jeté sur un réchaud, soit en poudre, soit mêlé de térébenthine ou de styrax. La cure était généralement de six à neuf séances de un quart d'heure à une heure, renouvelées tous les deux, trois ou quatre jours jusqu'à apparition de la salivation ou d'un flux de ventre, car, dit FALLOPE, le virus est éliminé par la diarrhée, la salive, la sueur. Cette pratique entraînait de graves accidents toxiques.

Aux frictions et fumigations ne se bornent pas les applications thérapeutiques du mercure. Les ulcères vénériens sont cautérisés avec le précipité rouge, et MATTHIOLE (1535), le donne par la bouche en pilules à la dose de cinq grains (0,26 G) au maximum. François I^er^, pour son usage personnel, utilise les pilules de Barberousse au vif argent.

Seul des différents médicaments utilisés, le mercure jouit au XVI^e^ siècle de la faveur de la plupart des médecins et DIAZ DE ISLA le proclame « l'unique moyen de salut des bubas », alors qu'Ambroise PARE déclare que « le mercure est le véritable antidote de la vérole ».

Durant les XVII^e^ et XVIII^e^ siècles, la querelle

thérapeutique se poursuit. Si les sudorifiques sont encore utilisés par quelques-uns, malgré le danger des préparations mercurielles maniées lourdement (certains pensent même que les accidents sont dûs au mercure et non à la syphilis) le mercure gagne du terrain.

D'aucuns préfèrent les frictions à toute autre méthode: RUDIUS (1604), CORTILIO (1610), BŒRHAVE qui emploie mercure doux et précipité blanc, ASTRUC. SWEDIAUR conseille de poursuivre la cure quelques pours après la cessation des symptômes. La Faculté se prononce pour le traitement mercuriel modéré des femmes enceintes et MAURICEAU, à l'encontre de la plupart de ses confrères, fait frotter les femmes pendant les quatre premiers mois de leur grossesse.

Les fumigations n'ont plus guère d'adeptes et ASTRUC ne doute pas qu'elles soient nettement inférieures aux frictions.

A partir du début du XVII^e^ siècle, le mercure est prescrit par la bouche sous des formes diverses: colomel, turbith, précipité blanc, rouge, cinabre... que des astucieux incorporent plus tard à des pâtisseries, du chocolat. La deuxième partie du XVIII^e^ siècle voit la querelle des partisans du sublimé (SANCHEZ, VAN SWIETEN, PRINGLE) et de ses adversaires.

Dès le XVI^e^ siècle, les avis sont partagés sur la nécessité d'une salivation abondante. SYDENHAM, BŒRHAVE, ASTRUC en sont partisans. Ce dernier ne réclame pas plus d'une à deux livres quotidiennes de salive. Mais Daniel GEYER, CHICOYNEAU, HAGUENOT démontrent que le flux de la bouche est inefficace, inutile et nuisible.

Quelques rares médecins des XVII^e^ et XVIII^e^ siècles préconisent l'emploi d'autres spécifiques que le

mercure: arsenic, antimoine, plomb intus et extrait de Saturne, eaux de Barèges. De MARCHETTIS n'hésite pas à faire forer des trous dans le crâne de ses malades pour combattre de violents maux de tête.

Les médecins n'étaient pas les seuls à traiter la syphilis. Les premiers besogneux qui entreprirent de soigner la vérole étaient issus des plus basses classes. Au XVIII^e siècle les charlatans appartiennent à toutes les classes de la société, quelques médecins même se glissent parmi eux, usant d'écrits et se prévalant de lettres-patentes délivrées par l'autorité. Nous citerons les pilules de BELLOSTE encore au Codex de 1884, Roger DIBON qui échangea avec ASTRUC d'acerbes diatribes, LEFEBURE DE SAINT-ILDEPHONT et son chocolat au sublimé, les lavements mercuriels de FERRAND et autres mercurialistes à la petite semaine. Les accidents mercuriels entraînèrent la vogue des « guérisseurs sans mercure », tels NICOLE, LAFFECTEUR qui, de l'avis de SWEDIAUR, fabriquait un rob contenant du sublimé corrosif. En Angleterre, en Allemagne, on pourchasse les charlatans; en France, ils jouissent souvent de privilèges royaux vers la fin de l'ancien Régime.

Le XIX^e siècle voit le triomphe du mercure et l'apparition de l'iodure de potassium. Sous l'impulsion de FOURNIER les règles du traitement mercuriel s'établissent.

Dans la première moitié du siècle les syphilitiques sont surtout traités par frictions à l'onguent napolitain ou au sublimé; femmes enceintes et nourrissons reçoivent aussi de la liqueur de VAN SWIETEN.

Entre temps, l'arsenal thérapeutique s'enrichit d'un nouveau médicament utilisé dès 1822 par BRERA et qui doit sa renommée aux publications de WALLACE à Dublin et de RICORD.

Vers le milieu du siècle, le mercure intus devient de prescription courante: pilules au vif argent de SEDILLOT, au sublimé de DUPUYTREN, au protoiodure opiacé de RICORD et FOURNIER.

FOURNIER codifie les règles générales de la thérapeutique antisyphilitique. Abandonnant la technique des opportunistes qui, avec DIDAY, ne traitent les malades que jusqu'à disparition des accidents, il les traite systématiquement pendant cinq années coupées de périodes de repos, associant mercure et iodure de potassium. Après avoir démontré l'origine spécifique du tabes, de la P.G., de la leucoplasie, il étendra encore la durée de ce traitement jusqu'à la dixième année.

Cette fin de siècle voit également apparaître la médication mercurielle par voie parentérale: sublimé sous-cutané (HEBRA et Ch. HUNTER, 1863), calomel (SCARENZIO, 1864), cyanure intra-veineux (ABADIE), huile grise intra-musculaire (LANG 1866).

Les premières années du XX^e^ siècle voient se produire une révolution dans le traitement de la syphilis permettant les plus grands espoirs aux médecins et aux malades. Quelques dates méritent d'être citées.

1905: THOMAS et BREINE, de Liverpool, découvrent l'action remarquable d'un composé arsenical pentavalent, l'atoxyl, sur la trypanosomiase. Essayé dans le traitement de la syphilis, HALLOPEAU conclut: « l'arsenic est le troisième spécifique de la vérole », mais sa toxicité le fait abandonner rapidement.

1909: BALZER préconise l'hectine de MOUNEYRAT, rapidement délaissée au profit des composés trivalents.

1910: EHRLICH ayant remarqué l'inactivité in-vitro de l'atoxyl, suppose que l'organisme le réduit.

Il réalise cette réduction de la formule de l'atoxyl et obtient un corps trivalent, le fameux 606, « therapia magna sterilisans » bientôt suivis du 914 et autres composés.

Mais l'enthousiasme suscité par les découvertes de EHRLICH tombe rapidement. L'arsenic n'est plus la « magna therapia sterilisans », il n'est plus que le premier des anti-syphilitiques jusqu'à ces dernières années.

Autre anti-syphilitique contemporain de valeur, le bismuth que BALZER le premier, dès 1889, a l'idée d'appliquer au traitement de la syphilis. Mais il l'abandonne très rapidement à cause de sa toxicité sur les animaux en expérience. En 1916, SAUTON et ROBERT en reprennent l'étude et lui découvrent une action préventive et curative jusqu'à un certain point dans la spirillose des poules; ils obtiennent des résultats favorables dans les trypanosomiases animales. SAZERAC et LEVADITI, en 1921, montrent l'action curative du bismuth sur le nagana, la spirillose du lapin, la syphilis humaine. L. FOURNIER et GUENOT l'appliquent à la clinique sous la forme du trépol, suspension huileuse le tartro-bismuthate de sodium. Dès lors, les syphiligraphes se rallient à un traitement arsénobismuthique bien codifié avec seulement quelques variantes personnelles.

Mais depuis quelques années, trois modifications importantes se sont produites remettant tout en question:

1°) les dangers et les accidents des arsenicaux trivalents sont considérés comme plus fréquents et graves assez pour les faire rejeter du traitement syphilique d'une manière quasi-systématique d'autant que

2°) le bismuth, dont l'action avant 1945 était considérée comme insuffisante lorsqu'il était employé seul,

a, sous l'impulsion de l'Ecole Lyonnaise, été jugé suffisant à traiter la syphilis à l'exclusion de tout autre médicament.

3°) Enfin et surtout la révolution thérapeutique que fut la révélation de l'activité tréponémicide de la pénicilline à la suite des travaux de MAHONEY et de ses collaborateurs en 1943. Elle est considérée par la majorité des auteurs américains comme capable à elle seule de guérir rapidement et définitivement la syphilis.

De ce fait les syphiligraphes se sont trouvés devant quatre grands problèmes à résoudre et sur lesquels l'accord n'est pas parfait :

1) En raison de ses dangers faut-il proscrire l'arsenic trivalent du traitement d'attaque?

2) le bismuth peut-il être avantageusement substitué au novar dans le traitement arsénobismuthique classique et constituer à lui seul un traitement correct et complet de la syphilis?

3) la pénicilline mérite-t-elle la confiance que lui accordent les auteurs nord-américains?

4) peut-on traiter la syphilis par la seule pénicilline en une cure plus ou moins intense ou faut-il faire suivre la cure de pénicilline (avec ou sans bismuth simultané) de cures répétées de bismuth, c'est-à-dire d'un traitement de consolidation plus ou moins long?

Ce ne sont pas là questions faciles à trancher. Pratiquement, il importe de savoir si le bismuth peut suffire, à l'exclusion de tout autre médicament, à traiter la syphilis et s'il convient ou pas de l'adjoindre à la pénicilline. Les syphiligraphes français se sont ralliés de plus en plus nombreux au traitement bismuthique, mais l'accord est loin d'être parfait entre la majorité des syphiligraphes français et nord-américains en ce qui concerne la pénicilline, divergences d'opinion

bien mises en lumière à l'occasion du congrès de Bruxelles-Liège et des communications et leçons faites par le Professeur MOORE lors de son récent voyage à Paris.

Curabilité de la Syphilis

Le traitement de la syphilis vise à faire disparaître les manifestations en cours et à prévenir les accidents ultérieurs de la maladie. En l'absence de preuve certaine de guérison et malgré l'intérêt des travaux de Turner, de Nelson, en collaboration avec la clinique de Moore, traiter la syphilis reste encore la meilleure garantie que l'on puisse avoir contre les retours offensifs de la maladie, comme l'a établi Fournier, sans cependant les rendre inévitables. De nombreuses années de recul sont nécessaires pour parler de guérison : manifestations inattendues chez des sujets considérés comme guéris, accidents survenant après un silence prolongé qui peut durer toute la vie, ne se manifestant que dans la descendance. Gougerot et Burnier ont publié deux cas de neuro-récidives survenues à l'âge de 78 et de 80 ans; Nanta a signalé un cas de syphilis cardio-vasculaire survenue 44 ans après le chancre. Fournier admettait un recul de 8 à 12 ans pour la syphilis cérébrale. Pour Sézary et M^lle^ Roudinesco, le malade ne peut être considéré comme guéri que si, avec des séro-réactions négatives de longue date, il ne présente, à la 25^me^ année, aucun signe de neuro-syphilis

soit avéré, soit monosymptomatique (par exemple signe d'Argyll Robertson), aucun signe d'aortite ou de toute autre affection viscérale spécifique. Il n'est pas douteux que le recul est manifestement insuffisant pour la pénicilline dont l'usage ne s'est généralisé que depuis quelques années seulement. Aussi bien n'est-il pas besoin d'un temps aussi long pour juger de l'efficacité d'un médicament: l'absence de récidives cliniques précoces, la réduction rapide (en moins de 6 à 8 mois) des séro-réactions à un pourcentage élevé sinon absolu et le maintien de ces résultats, l'absence d'anomalies du L.C.R. à la fin de la première année de traitement permettent de distinguer rapidement les médications insuffisantes.

Cependant, les réveils tardifs sont exceptionnels chez les sujets soumis à un traitement régulier et ne se produisent pas fatalement chez les autres, pas traités ou insuffisamment. Sur 100 syphilitiques non traités, 23 meurent ou sont sérieusement atteints par la maladie, 12 souffrent de syphilis tardive bénigne, 64 ne semblent pas être affectés (Diday, Bruusgaard). Ces chiffres sont confirmés par la statistique de Rosahn. Sur 198 syphilitiques non traités il trouve des lésions anatomiques de syphilis dans 38,9 % des cas, mais c'est seulement dans 23,2 % que la syphilis est la cause de la mort; dans 61,1 % des cas il ne découvre pas de lésions spécifiques. Considérant des patients suivis pendant cinq ans et plus et traités dans les deux premières années de l'infection, Padget trouve que 65,7 % sont guéris, 14,9 % ont une sérologie positive, 12,3 % sont atteints de neuro-syphilis, et 7 % de lésions cutanées; par contre, des malades non traités vus après plus de dix ans, 35 % seulement paraissent indemnes de toute avarie. La syphilis est donc, en partie, spontanément curable chez l'homme.

La syphilis est curable chez l'animal; l'immunité véritable peut être obtenu chez le lapin, comme l'a montré Gastinel. D'autre part, une immunité naturelle semble exister chez certains sujets, mais peut-être ne sont-ce que des syphilis occultes ou à minima. L'évolution de la syphilis chez l'individu présente des manifestations de caractère allergique et n'est-on pas en droit de considérer l'allergie comme un pas vers l'immunité? Le cas des enfants nés sains, du moins en apparence, de parents syphilitiques, la polyléthalite décroissante, la rareté des syphilis de deuxième et troisième générations, le caractère tout à fait exceptionnel des « syphilis historiques » sont autant de faits semblant indiquer une tendance à l'extinction.

Le tréponème et l'organisme s'adaptent l'un à l'autre, chacun guettant une défaillance de l'adversaire et prêt à en tirer parti. « Il fait bon se bien porter quand on a la vérole », disait Ricord qui connaissait le rôle des incidences pathologiques sur le cours de la syphilis et savait qu'elle était « dure aux vieux ». Par un apport de germes nouveaux les superinfections donnent un regain de vitalité à la maladie, comme c'est le cas des héredo-syphilitiques contractant la syphilis.

Malgré cette tendance générale de la syphilis à l'atténuation, sa curabilité présente des exceptions soit en raison de la virulence même du tréponème, soit à cause du comportement du malade, soit du fait d'un traitement insuffisant. En règle générale, les chances de guérison s'accroissent avec l'intensité de la cure et avec sa prolongation, tout au moins jusqu'à un certain seuil. Si des accidents initiaux il est difficile de préjuger des atteintes ultérieures, il ne faut pas perdre de vue que la syphilis est d'autant plus rebelle à la thérapeutique qu'elle avance en âge. Il convient donc dans

tous les cas et dès que possible d'instituer un traitement aussi énergique que le pourra supporter le malade.

Arsenic, bismuth, pénicilline entraînent une destruction plus ou moins complète des tréponèmes. Cette lyse n'est généralement pas directe. La pénicilline n'agit immédiatement que sur les germes en voie de division active, et cette action se poursuit par une lyse indirecte dévolue non seulement aux phagocytes, mais au pouvoir bactéricide du sérum qui serait notablement augmenté par la pénicilline (Rammel, Kamp).

In vitro l'arsenic et le bismuth sont inactifs. Ils ne deviennent actifs, comme l'a montré Levaditi, qu'en présence d'extraits d'organes, d'humeurs de l'organisme.

In vivo le bismuth semble agir comme un catalyseur vis-à-vis des principes spirochétocides élaborés par l'organisme infecté (Levaditi). Dans l'action tréponémicide de l'arsenic in vivo, le premier rôle appartient aux phagocytes (Levaditi), aux lymphocytes, aux plasmocytes, surtout par leurs ferments lypolytiques (Berget), au T.R.E.

Dujardin, Decamps pensent que l'évolution différente de la syphilis suivant les cas, est en rapport avec un état allergique ou anallergique que certaines épreuves permettent de mettre en évidence : lunétine, sérum de cheval, protéinopronostic de Gougerot. Ces défenses générales sont étroitement associées à des défenses locales dont la plus importante a le tégument pour siège (ésophylaxie de Hoffmann). L'immunité cutanée démontrée expérimentalement (Gastinel et Pulvenis) sur le territoire où siégeait le chancre s'étend à toute l'étendue de la surface cutanée lors de l'éruption secondaire. L'érythrodermie arsenicale, les éruptions chroniques ou récidivantes (eczéma, psoriasis, prurigo)

exercent une influence heureuse sur le cours de la syphilis, au point que pour certains auteurs (Buschke, Freymann) l'érythrodermique est guéri de sa vérole, opinion qu'est loin de partager Gougerot.

Les syphilis traitées à la phase préroséolique et surtout présérologique, présentent souvent des sérorésistances d'apparition tardive, alors que, traitées après la roséole, la négativation une fois obtenue reste définitive. Expérimentalement, chez le lapin, l'immunité n'apparaît que si l'infection a évolué pendant au moins 90 jours avant de commencer le traitement.

La façon dont le malade utilise les médicaments se traduit en s'exagérant sous la forme d'accidents thérapeutiques ou de résistances cliniques ou sérologiques. Les arsenicaux beaucoup plus que le bismuth ou que la pénicilline donnent lieu à des phénomènes d'intolérance spécifique. Les accidents des traitements arsenicaux ont souvent pour corollaire une disparition plus rapide des manifestations de la maladie et une évolution ultérieure si heureuse que certains auteurs ont pu croire à sa guérison. L'intervention de l'organisme est indispensable à l'efficacité du médicament. Aussi bien le traitement devra-t-il tenir compte des capacités et modalités réactionnelles du sujet et ne pas perdre de vue que le traitement de la syphilis est avant tout le traitement du syphilitique.

L'Arsenal Thérapeutique du Syphiligraphe Sa valeur

Il y a dix ans, la plupart des syphiligraphes étaient unanimes quant à la valeur du traitement arsénobismuthique conjugué. L'arsenic trivalent était considéré comme la médication la plus puissante, le bismuth, lui, était légèrement inférieur. Avec JEANSELME, MILIAN, GOUGEROT, SÉZARY, l'opinion générale était que si la cote d'efficacité de l'arsenic était 10, celle du bismuth était 7 à 8. Dès l'introduction du bismuth dans la thérapeutique antisyphilitique et devant les défaillances auxquelles était parfois sujet l'arsenic, SÉZARY et POMARET préconisaient l'association des deux médicaments dans le traitement systématique de la syphilis. Dans sa séance du 26 mars 1942, la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie adoptait à l'unanimité les conclusions de PÉRIN: traitement d'assaut intensif pendant au moins neuf mois, l'arsenic trivalent en constituant la clé de voûte. Le traitement ne doit pas être uni, mais plurimédicamenteux, les agents thérapeutiques étant utilisés

simultanément ou successivement en séries à peu près ininterrompues. Mais le traitement mixte n'est pas exempt de dangers, doit être suivi régulièrement et longtemps, lourd handicap par la difficulté à garder les malades en main pendant sa longue durée.

L'apparition de la pénicilline dans l'arsenal antispécifique fit naître les plus grands espoirs et vint bouleverser des opinions jusqu'alors très fermes. Deux courants d'idées se créent:

— la doctrine américaine qui se contente d'un simple traitement d'attaque par la seule pénicilline, et se borne ensuite à la surveillance clinique et sérologique périodique des malades,.

— la technique française, traditionnelle, qui au traitement d'assaut adjoint un traitement de consolidation plus ou moins prolongé, considérant que le recul est insuffisant pour juger de l'efficacité de la pénicilline à longue échéance en l'absence d'un critère absolu de guérison.

I. — LES ARSENICAUX

A) Les arsénobenzènes

Pour Marshall, le 606 serait encore probablement le remède unique le plus efficace dans le traitement de la syphilis au début, mais sa toxicité et les difficultés de sa préparation l'ont fait abandonner au profit du 914 et des arsénones plus maniables.

Le novar, chef de file des arsénobenzènes, est le seul antisyphilitique sur lequel l'accord soit à peu près réalisé quant à son efficacité thérapeutique. Rarement utilisé seul, il est généralement associé au bismuth dans le traitement mixte arsénobismuthique classique, par-

fois au mercure. L'ensemble des syphiligraphes est unanime à considérer qu'il doit en être fait une dose d'environ 20 gr (pour un sujet normal) avec un minimum d'interruption de un mois entre les séries dans les 9 à 12 premiers mois du traitement. Le bismuth y est associé à raison de deux injections par semaine et poursuivi pendant au moins trois ans pour consolider le traitement.

Le novar donne des résultats rapides et brillants sur les accidents contagieux et que la pénicilline n'a pas surpassé: le chancre disparaît en 8 jours, parfois en 4; la roséole s'efface en 3 jours 1/2, parfois en 48 heures, les syphilides secondaires en 4 jours, les papulo-érosives s'affaissent en 6 et les papulo-hypertrophiques en 12 jours.

Au point de vue sérologique les résultats sont dans l'ensemble supérieurs à ceux obtenus avec le bismuth seul, inférieurs à ceux que donnent l'association novar-bismuth. Dans les syphilis primaires séro-négatives Garnier rapporte 100 % de bons résultats, toutes les réactions restent négatives après la première série de novar. Dans les syphilis primaires séro-positives, sur 7 chancres, 1 seul reste sérologiquement inchangé à la fin de la première série, soit 85 % de négativations. Sur 65 syphilis secondaires, 55 % des sérologies sont négatives, 31 % de résultats partiels, 14 % restent positives. L'auteur, tout comme Flandin, se rallie à l'opinion de Sézary qui affirme qu'un malade soigné par deux séries mixtes arséno-bismuthiques suivies d'un traitement de consolidation de 3 à 4 ans, demeure indemne de récidives et peut être pratiquement considéré comme guéri.

Examinant les résultats obtenus chez 2.142 malades par le novar et le bismuth conjugués. Sézary et

Galmiche notent au point de vue sérologique: sur 1.006 syphilis primaires séropositives, les réactions sont négatives dans 92 % des cas après la première série mixte, et dans les 8 % des cas restant après la deuxième série; sur 1.406 syphilis secondaires les séro-réactions sont devenues négatives dans 82,5 % avec une seule série et dans 17,5 % des cas après deux séries. De tous ces malades qui ont suivi correctement le traitement, aucun n'a conservé de réaction positive après la deuxième série. Le résultat a été consolidé par la suite par une série d'injections arsénicales seules puis par le bismuth, et ne s'est jamais démenti tant sur le plan clinique que sérologique.

Un résultat analogue a été obtenu par Masure: chez 275 malades atteints de syphilis primaire, les séro-réactions sont devenues négatives dans tous les cas après la première série; chez 140 sujets atteints de syphilis secondaire, les réactions sont devenues négatives dans 80 % des cas après une seule série, dans les 20 % des cas restant après deux séries mixtes. Par contre, Gaté et Cuilleret, dans 45 cas de syphilis primo-secondaires, n'ont réduit les réactions que dans 48,88 % après une seule série, dans 42,22 % après deux séries et dans 9 % après une série complémentaire de bismuth. De son côté, Marshall considère qu'avec le meilleur traitement possible arsénobismuthique on peut espérer dans la syphilis séronégative 100 % de succès; 90 à 95 % dans la syphilis récente séropositive; le traitement doit être prolongé encore un an après la réduction des réactions dans le sang et le L.C.R., après quoi, le malade sera surveillé pendant deux ans.

Dans une étude de 500 cas suivis pendant et après 5 à 10 ans et traités par le 606 ou le 914 avec du bismuth ou du mercure en un traitement continu ou pres-

que pendant plus d'un an jusqu'à deux ans, PADGET obtient 85 à 90 % de bons résultats et considère qu'un malade correctement soigné bien suivi pendant 5 ans, ne présentant à ce terme aucun signe de syphilis, sera extrêmement rarement atteint plus tard d'une des complications redoutables de la syphilis tardive.

La rareté actuelle de la P.G. et de la kératite interstitielle signalée par NANTA et confirmée par Cl. SIMON et TOURAINE, milite certainement en faveur de la valeur de la thérapeutique arsénobismuthique.

Bien qu'abandonnées par la majorité des auteurs, COSTE, DEMANCHE et DUMPT ont montré en 1944 sur 1.576 cas observés à Cochin l'innocuité et la valeur thérapeutique des cures arsenicales accélérées type Pollitzer. Dans une étude portant sur la cicatrisation, la disparition des tréponèmes, la courbe des réactions sérologiques, COSTE, BOYER et NEHLIL trouvent peu de différences entre les quatre traitements qui paraissent se classer par ordre d'activité croissante: bismuth mixte classique de SÉZARY, POLLITZER-CHEVALLIER, arsénones. BURNIER au contraire sur 800 cas obtient avec le novar 66 % de négativations un mois après la fin de la première série; avec novar + bismuth 72 % après la première série et 10 % après la deuxième: soit 82 %; 80 % après 12 bismuth et 16 % après une deuxième série, soit 96 %, les résultats cliniques allant de pair avec les résultats sérologiques.

Pour être pleinement efficace, le traitement arsenical doit être régulier. Dans sa statistique, PADGET trouve chez les malades ayant suivi régulièrement leur traitement pendant les six premiers mois jusqu'à 85 % de guérisons; chez ceux qui le suivirent pendant les douze premiers mois ce pourcentage va jusqu'à 90 %, alors que les malades non-traités revus après dix ans

ne paraissent indemnes que dans 35 % et qu'avec des traitements irréguliers 45 % à 60 % seulement de guérisons sont obtenues suivant l'importance du traitement. Le pronostic d'un traitement irrégulier ou intermittent, dans les premiers six mois n'est pas amélioré d'une manière appréciable même s'il est prolongé pendant un an. Cette régularité dans le traitement lors des premiers mois doit être encore plus stricte avec les arsénones.

D'autre part, les arsénorésistances ne sont pas tellement fréquentes; d'ailleurs, il existe des chimiorésistances avec les autres médications antisyphilitiques.

B) Arsénones

A la suite des travaux de Vœgeltin et Smith démontrant que les arsénobenzènes agissent par leur transformation en assénones, ces préparations sont utilisées dès 1910 par Ehrlich et Hata en Allemagne, par Queyrat en France, puis abandonnées. Devant l'écueil des traitements prolongés que constitue l'indiscipline des malades, en particulier dans les pays anglo-saxons, d'où l'attrait des traitements accélérés, elles sont reprises en 1932 par Tatum et Cooper. En France Durel et Payenneville attirent l'attention sur ces composés. Au cours de la dernière guerre, les arsénones semblent pratiquement remplacer le 914 dans les armées alliées.

Théoriquement, les arsénones sont en valeur absolu 10 à 15 fois plus actives, mais aussi 10 à 37 fois plus toxiques que le novar, suivant les auteurs. Leur élimination plus rapide permet le rapprochement des doses et de raccourcir les cures. En règle générale, la toxicité croit avec la rapidité de la cure alors que les

doses lentes sont mieux tolérées et paraissent tout aussi efficaces: même proportion de récidives avec la méthode des cinq jours qu'avec celle des huit jours (LEAVITT). EAGLE et HOGAN considèrent que la dose totale d'arsenic nécessaire pour guérir la syphilis chez l'homme est d'environ 20 à 30 mg par kilo de poids corporel, dose curative indépendamment du temps pendant lequel elle est administrée, mais que plus le temps est court plus grand est le risque d'un effet toxique. La combinaison arsénothérapie rapide et pyrétothérapie permet de réduire les doses d'arsenic et, partant, la toxicité.

Il est plusieurs schémas de traitement par les arsénones:

D'abord, TATUM et COOPER font 0,04 à 0,06 tous les 4 à 5 jours pour un total de 12 injections en 8 à 10 semaines.

Puis, CHARGIN, LEIFER et HYMAN, en 1935, instituent leur traitement massif des 5 jours, utilisé en France par TZANCK: 0,04 en goutte à goutte intraveineux pendant 16 à 24 heures chaque jour pendant 5 jours; plus tard, la dose totale est répartie en 20 doses administrées quatre fois par jour. Ce traitement permet à MOORE, en 1945, d'obtenir un pourcentage de guérison aussi élevé qu'avec des traitements de 12, 18 mois. 82 % des patients ainsi traités étaient cliniquement et sérologiquement guéris après une période variant de 6 mois à 6 ans après la fin du traitement (MARSHALL).

PILLSBURY et LOVEMAN, dans l'armée américaine, font un Mapharsen quotidien pendant 20 jours à la dose totale de 2 cg/kilo de poids associé à 8 injections simultanées de bismuth à la dose de 2 ctg de bismuth-métal par injection. Sur 270 cas dans l'armée anglaise, MARSHALL rapporte 2 % d'échecs après 6 mois ou plus;

sur 1.343 cas suivis dans l'armée américaine, pendant 6 mois, 96,3 % terminent leur traitement; 95 % des syphilis récentes sont séronégatives; 76 % des syphilis latentes ; le L.C.R. est négatif dans 99,2 %. Après un an ou plus les rechutes sérologiques sont de 2,4 % dans les syphilis primaires séronégatives, 5,6 % dans les syphilis primaires séro-positives et 4,5 % dans les syphilis secondaires.

Eagle et Hogan font trois mapharsen à 0,06 par semaine plus un bismuth par semaine pendant 12 semaines et sur 4.823 cas après un an à un an et demi de recul obtiennent par leur méthode 82 % de bons résultats et 3,5 % de rechutes dans les cas suivis pendant 11 mois.

L'armée américaine utilise un schéma de traitement de 26 semaines: deux séries de 10 semaines de mapharsen à raison de deux par semaine (soit au total 40 doses à 0,06) avec un repos de six semaines entre les deux séries. On y joignait du bismuth pendant les cinq premières semaines, la période de repos et les cinq dernières semaines. Les résultats obtenus dans 3.000 cas suivis de 9 à 36 mois sont les suivants: sur 1.331 syphilis primaires séronégatives, 13 rechutes cliniques et 17 sérologiques, 4 syphilis nerveuses, soient 98,25 % de succès; sur 1.208 syphilis primaires, séropositives, 16 rechutes sérologiques et 13 cliniques, 6 syphilis nerveuses, soient 94,48 % ; sur 463 syphilis secondaires: 5 rechutes cliniques et 11 sérologiques, 8 neurosyphilis, soient 89,34 %. On trouve des anomalies du L.C.R. dans 0,64 %.

Ces divers traitements sont considérés par les auteurs anglo-saxons comme suffisants pour un traitement curatif, alors qu'avec Durel les syphiligraphes français ne leur accordent que la valeur d'un traitement d'as-

saut qu'ils font suivre d'un traitement de consolidation bismuthique. A 0,002 d'arsénone par kilo et par jour, soit 0,10 de fontarsan ou 0,12 de fontarsol par jour pendant 15 à 20 jours, DUREL et PAYENNEVILLE obtiennent les résultats immédiats suivants légèrement inférieurs à ceux de GARNIER avec le novar: disparition des tréponèmes le deuxième jour dans 25 % des cas, le troisième dans 50 %, le quatrième dans 20 %, le cinquième dans 5 %; le chancre cicatrise en moins de 10 jours dans 37 % des cas, entre 10 et 20 jours dans 7 %.

Considérant dans leur ensemble les résultats obtenus par les arsénones, GARNIER les juge comparables à ceux du novar. Le facteur régularité d'administration joue un rôle primordial car les arsénones s'éliminent rapidement (30 à 50 % de baisse sur les bons résultats chez les malades irréguliers par rapport aux réguliers).

C) Arsenicaux pentavalents

Les arsenicaux pentavalents ont été abandonnés par les syphiligraphes dans le traitement de la syphilis primo-secondaire, en raison de leur toxicité générale identique à celle des composés trivalents avec, en plus, le danger d'une névrite optique, pour des résultats qui ne sont pas supérieurs.

Administré par voie parentérale, seul le stovarsol sodique mérite d'être retenu pour son efficacité dans le traitement de la paralysie générale (SÉZARY et BARBE 1924).

SÉZARY a fixé les modalités de son emploi de la façon suivante: il ordonne des séries de 21 à 25 injections intra-musculaires, la première étant à 0,50, les autres à 1 gr à raison de 3 injections par semaine, avec

des repos de un mois à un mois et demi la première année, deux mois la deuxième. A l'encontre de son opinion, l'Ecole Toulousaine avec Riser, Nanta et Bazex, sans méconnaître la toxicité particulière du stovarsol pour le nerf optique, soutient qu'il peut donner des résultats remarquables dans le traitement de la névrite spécifique de la deuxième paire, en désespoir de cause dans des cas bismutho-résistants, et ont observé des cas de guérison spectaculaire.

Par voie buccale le stovarsol peut être utilisé dans le traitement de la syphilis congénitale chez le nourrisson et l'enfant du premier âge où il présente une efficacité certaine. Le schéma de traitement a été codifié par Bratusch et Marsani comme il suit: 5 mg/kg jour la première semaine; 1 ctg/kg jour la deuxième semaine; 1,5 ctg/kg jour la troisième semaine; 2 ctg/kg jour les quatrième et cinquième semaines; s'il est nécessaire, une seconde cure est instituée après un repos thérapeutique de six semaines. Une série de 10 à 15 bismuth peut venir consolider les résultats obtenus par le stovarsol.

II. — LE BISMUTH

Dès son apparition dans la thérapeutique antisyphilitique, le bismuth supplante le mercure dans ses attributions. De l'avis unanime il constitue un appoint de valeur pour l'arsenic et l'avantage de séries bismuthiques après l'achèvement du traitement d'attaque est admis par tous. Cependant dès le début, plusieurs auteurs, Louis Fournier, Hudelo et Rabut, puis Yernaux, Gaté, Petges, pensent qu'il mérite d'être employé dans le traitement de la syphilis récente à l'exclusion de tout autre anti-spécifique. La conférence de

la Bismuthothérapie (Paris, 1945) et les journées dermatologiques de Montpellier (1947), montrent que la bismuthothérapie a gagné de nombreux partisans dans les pays de langue française, et Gaté et Cuilleret, se basant sur une expérience de quatorze ans, estiment alors « que la médication bismuthique peut être utilisée exclusivement comme traitement de la syphilis précoce, aussi bien pour la cure d'attaque que pour le traitement de fond. Ce traitement permet d'obtenir des résultats remarquables et que le recul du temps rend encore plus indiscutable. » Résumant lors du congrès de Bruxelles (1949) l'opinion des auteurs anglo-saxons, Marshall se prononce contre le bismuth employé seul, rejoignant ainsi les conclusions exprimées par Périn en 1942.

De façon générale, les auteurs conseillent 40 à 50 injections de 7,5 ctg de bismuth-métal par an pendant 4 à 5 ans et plus, à un rythme tri-hebdomadaire ou bi-hebdomadaire. Les accidents de la syphilis récente disparaissent moins rapidement qu'avec la pénicilline ou les arsenicaux trivalents, mais la négativation de la sérologie est aussi rapide qu'avec les autres anti-spécifiques et les résultats acquis sont plus stables, les récidives étant moins fréquentes que chez les sujets traités par une cure isolée de novar ou de pénicilline. Les bismuthorésistances ne sont pas exceptionnelles.

Gaté et Cuilleret ont suivi 310 cas de syphilis précoce avec des réactions positives. Avec des séries de 15 injections, ils ont obtenu la réduction sérologique dans 48 % après une série, 29 % après deux séries, 10 % après trois séries, 3 % après quatre séries, sans compter 10 % des cas mis à part pour des raisons diverses.

Hudelo et Rabut ont eu 85 % des cas négatifs

après la première série, 92 % après la seconde. Ultérieurement, ils ont noté des irrégularités sérologiques chez certains malades, mais 88 % ont conservé un état humoral satisfaisant.

Coste et Nehlil ont publié une statistique portant sur 208 malades traités pendant quatre ans par Louis Fournier entre 1922 et 1930 par des séries de 12 à 15 bismuth bi-hebdomadaire, et dont 45 ont été observés pendant les 4 ans qui ont suivi leur traitement, 108 pendant 14 ans et 55 pendant 15 à 20 ans. Chez 195 patients dont la sérologie était positive, les réactions se sont négativées 106 fois après une seule série, 43 fois après deux séries. Chez les autres malades, le résultat fut beaucoup plus tardif: dans 8 cas après un an de traitement, dans 5 cas après 2 ans, dans 2 cas après 5 ans, dans 3 cas après 9 ans (les 5 derniers ayant subi un traitement irrégulier), 4 cas présentèrent une bismutho-résistance sérologique. Dans la suite, les auteurs ont constaté deux neurosyphilis et 9 récidives sérologiques cédant d'ailleurs rapidement à la reprise du traitement.

Burnier, avec seulement des séries de 12 injections, obtient 80 % de négativations après la première série, et 16 % après la seconde, soit 96 % après deux séries, tandis que Fernet et Guibert voient après la première série les séroréactions se réduire dans seulement 37,5 % des cas de syphilis primaires et dans 26,7 % des syphilis secondaires; mais après la deuxième série elles deviennent toutes négatives et le résultat se maintient avec des cures de consolidation pendant 1 à 6 ans. Cependant, une femme soignée par eux à la période secondaire, accouche après deux séries bismuthiques d'un enfant mort et macéré et les auteurs déclarent obtenir des résultats plus satisfaisants avec le traitement mixte arséno-bismuthique.

Certains auteurs ont pensé accroître l'efficacité du bismuth en accélérant le rythme des injections à trois par semaine. Après une série de 20 injections, LORTAT-JACOB obtient la négativation de 98 % des syphilis primaires et 84 % des secondaires, toutes étant réduites après une deuxième série; DEGOS voit 100 % des syphilis récentes séropositives devenir négatives après une seule cure. CASABIANCA, DUVERNE, obtiennent des résultats équivalents. Mais si le rythme de deux injections de bismuth par semaine n'est pas offensant pour le rein, en est-il de même avec l'administration trihebdomadaire et quel est à longue échéance l'avenir rénal des malades ainsi traités, malgré que les travaux lyonnais et les essais de Touraine de bismuthothérapie à haute dose semblent montrer que le bismuth est certainement moins toxique qu'on ne l'admettait jusqu'à présent. COSTE, LAURENT et LAPRESLE étudiant l'effet sur le rein d'une série d'attaque de 14 injections quotidiennes de bismuth, suivies à trois semaines d'intervalle de 12 à 15 injections bi-hebdomadaires, ont constaté sur 27 malades 10 fois des cylindres granuleux, accompagnés deux fois seulement d'albuminurie légère; dans huit cas l'élimination de laP.S.P. était inférieure à la normale, la constante d'Ambard était plusieurs fois anormale jusqu'à 0,225. Ces anomalies ont persisté 17 fois sur 27 après cessation des injections de bismuth.

Les syphilis latentes, même précoces, semblent influencées de façon beaucoup plus médiocre que les syphilis récentes.

Les statistiques de résultats éloignés sont peu nombreuses. GATÉ signale d'excellents résultats chez des malades surveillés depuis 7 à 16 ans ; CACABIANCA, sur 261 malades suivis régulièrement depuis un an à 18 ans, n'a constaté aucune complication de syphilis tardive,

ni aucune trace d'hérédospécificité chez leurs descendants. Mais plus important encore que pour le traitement arsenical est l'inconvénient de la longueur d'un traitement tel que le préconisent GATÉ et CUILLERET: traitement d'assaut par deux séries de 15 bivatol ou muthanol ou 20 quinby séparées par un repos de trois semaines; six semaines après la deuxième série commence le traitement de fond durant quatre ans chez l'homme, cinq ans chez la femme à raison de quatre cures par an les deux premières années, trois cures les deux ou trois années suivantes de 10 ou 12 bivatol ou muthanol ou 15 quinby; enfin, un traitement de garantie de deux cures par an pendant deux à trois ans et une cure annuelle le plus longtemps possible; en cas de grossesse deux cures de 12 à 15 injections pendant la gestation.

III. — LA PENICILLINE

A) Pénicilline hydrosoluble

Tout comme les arsénobenzènes le furent quarante ans plus tôt, la pénicilline est accueillie avec enthousiasme. La révélation de son action tréponémicide suscite les plus grands espoirs, et si MOORE, se faisant l'interprète des syphiligraphes nord-américains, déclare le 14 juin 1949 à l'Académie de Médecine que la pénicilline « doit détrôner presque complètement, sinon entièrement, l'arsenic et le bismuth, avec la seule exception peut-être des cas pénicillino-résistants », la plupart des syphiligraphes français et européens ne partagent pas la même opinion et ne considèrent pas que la pénicillothérapie « rende superflu tout traitement additionnel de consolidation ». D'ailleurs, MOORE

reconnaît que « le taux d'échecs est sans doute un peu plus élevé que celui que l'on peut obtenir après traitement prolongé et bien conduit avec la chimiothérapie métallique » désavantage qui lui paraît compensé par la rapidité et l'innocuité du traitement à la pénicilline.

Chez l'animal, la pénicilline détruit définitivement les tréponèmes et réalise en particulier une stérilisation surprenante du système nerveux (Levaditi, Vaisman, H. Vaisman et Noury). Elle n'agit directement que sur les germes en état de prolifération (Magnuson, Eagle et Fleishman; Cumberland et Turner).

La pénicilline est tréponémicide à la concentration de 0,08 U-O/C^{c} de sérum, concentration maintenue pendant 90 minutes par une injection de 20.000 U.O. et par 40.000 U.O. pendant 120 minutes. Chez l'homme, le tréponème disparaît du chancre en quelques heures (6 à 60: Stockes, Tzanck); les lésions cutanéo-muqueuses cicatrisent en une semaine. Ces résultats sont obtenus quelles que soient les doses administrées à partir de 60.000 U.O. Mais les récidives cliniques sont fréquentes, la négativation sérologique n'est pas toujours obtenue. Tzanck considère que « si le traitement est institué dès la phase présérologique, les réactions demeurent, en général, négatives; cependant le Wassermann, même à cette période, demeure moins fréquemment négatif en fin de traitement qu'avec les cures mixtes. » Bellemare trouve que dans les syphilis présérologiques mais déjà plus tardives, le BW n'est négatif à la fin du traitement qu'une fois sur deux. « Si la réaction est déjà positive, elle peut se négativer en 5 à 8 semaines, mais les exceptions sont fréquentes. Pour la syphilis secondaire, les délais sont un peu plus longs (2 à 3 mois). En règle générale, pour une syphilis précocement traitée, le BW est négatif au bout de six mois » (Tzanck).

Gustafson et Bowen ont suivi quantitativement les réactions sérologiques, tous les mois pendant un an ou jusqu'à la rechute, de 117 malades traités suivant les trois modalités ci-après: 1.200.000 u.o. en 7 jours 1/2 (40.000 toutes les six heures); 1.600.000 (20.000 toutes les trois heures); 2.400.000 (20.000 toutes les trois heures). Chez 71 sujets, la sérologie se négativa, dans les trois mois dans 56 % des cas et dans les six mois dans 91 %. Parmi les rechutes 69 % des récidives se produisirent dans les six mois et 80 % dans les neuf mois. Plusieurs mois avant la rechute et l'annonçant, les auteurs ont vu les séroréactions se maintenir à un titre élevé ou s'aggraver. Dans le tiers des bons résultats une fluctuation de 1 à 3 unités Kahn a été observée après obtention de la négativation avec retour à la négativité permanente dans les deux mois. D'une manière équivalente, un tiers des rechutes parvint à une négativation relative, habituellement brève, durant moins de deux mois.

La fraction G de la pénicilline serait la plus efficace. La pénicilline G est trente fois plus active sur le tréponème que la pénicilline K d'élimination beaucoup plus rapide; elle le serait encore environ six fois plus que la meilleure des autres types F et X (Pénicillin in expérimental syphilis, *Brit. Med. Journal*, juil. 1948). Gougerot et Schneider n'ont trouvé que peu de différence d'action entre une pénicilline colorée titrant 0 % de pénicilline G et la pénicilline G pure sur les lésions cliniques et leur épidermisation, la pénicilline G présentant cependant une supériorité indiscutable dans la négativation des réactions sérologiques où la période d' « inertie sérologique » est globalement raccourcie de deux semaines.

Il n'est pas absolument certain qu'un taux constant

élevé de pénicilline soit indispensable dans le traitement de la syphilis (cf. les travaux de MAGNUSON, EAGLE et FLEISMAN...), pense SHAFFER. Puisque la pénicilline n'agit que sur les tréponèmes en état de prolifération et que le temps de prolifération par division directe est de 30 à 35 heures, il peut être logique d'administrer la pénicilline de manière discontinue. LOURIE estime, de son côté, qu'une concentration sanguine élevée par injections massives rapprochées est plus importante qu'un taux constant de pénicilline. Il fait soit trois injections à une heure d'intervalle de 500.000 U. pendant cinq jours, soit deux injections de un million à une heure d'intervalle pendant cinq jours, soit deux millions en une fois pendant cinq jours et avec un recul de 12 à 18 mois obtient 90 % de bons résultats dans les syphilis récentes. Par contre, GOUGEROT, MEYER, SCHNEIDER *et* VISSIAN trouvent que la technique des 2.400.000 unités en injections de 40.000 unités toutes les trois heures, donne de meilleurs résultats que la méthode de LOURIÉ.

A cause de son élimination rapide, les syphiligraphes administrent la pénicilline toutes les deux ou trois heures et très rapidement augmentent considérablement les doses pour renforcer son action:

WILE compte 28 % d'échecs avec 60.000; 12,5 % avec 1.200.000.

MOORE a 100 % d'échecs avec 60.000; 15 à 20 % avec 1.200.000.

Après avoir observés pendant 34 mois et plus 109 malades traités selon les trois schémas suivants: 60.000, 60.000 plus 8 mapharsen à 0,04, 300.000, WALKER et MANLY-UTTERBACH obtiennent des résultats identiques et aussi mauvais, un peu moins d'ailleurs avec le deuxième type de traitement et bien que, chez

la femme enceinte ces petites doses insuffisantes pour guérir la mère, paraissent capables de protéger l'enfant, ne recommandent pas l'emploi de doses aussi faibles pour traiter la syphilis.

324 sujets avec ultra +, traités par 1.200.000 (20.000 toutes les trois heures) et dont 67 avaient déjà reçues un autre traitement, sont observés par BARTON, BAUER, CRAIG et SCHWEMLEIN pendant 16 à 23 mois, avec un échec global de 29,6 %; 59,4 % des sérologies se négativèrent dans l'année du traitement, 9,4 % se repositivèrent par la suite. Les échecs, tant cliniques que sérologiques, furent d'autant moins fréquents que la syphilis était traitée à un stade plus précoce de son évolution.

Après toute une série de tâtonnements, les Américains fixent la posologie aux environs de 2.400.000 en 40.000 u.o. toutes les trois heures. Dans la syphilis récente MOORE a 18 % d'échecs après 11 mois; PILLSBURY en compte 13 %, et si le traitement a été institué dès la phase présérologique, le BW reste négatif dans 92 %. Dans les résultats qu'il publie avec un recul de 18 mois à deux ans, MOORE observe jusqu'à 25 et 35 % d'échecs que n'améliorent pas l'addition de doses modérées d'arsenic et de bismuth, mais si les échecs sont plus nombreux qu'avec la chimiothérapie, tous les patients terminent leur traitement.

Très rapidement, les anglo-saxons passent à des doses de pénicilline de l'ordre de 3.000.000, 3.600.000, 5.400.000, 7.200.000, 9.600.000; dès 1944, SELBIE et SIMON, en Angleterre, font 10 millions d'unités; certains poussent jusqu'à 30 millions. En France, FLANDIN fait 1.600.000 pendant 15 jours, DEGOS et GARNIER deux séries de 10 millions en 10 jours séparées par un repos de 10 jours. BOLGERT, LÉVY et FAURE estiment

très efficaces des cures de 15 millions d'unités en 17 jours précédés de 1 ctg de cyanure de mercure pendant trois jours consécutifs. « Les syphilis primaires restent sans accidents et ont toujours conservé une sérologie négative (recul maximum 476 jours). Les syphilis primaires séropositives ont toutes viré vers la négativation en trois mois en moyenne et sont restées négatives (recul maximum 602 jours). A l'exception d'une seule, restée positive et mise au traitement classique, les syphilis secondaires ont toutes viré à la négative dans un délai analogue et sont restées sans accidents (recul maximum 576 jours). Toutes les ponctions lombaires pratiquées jusqu'à ce jour après traitement (au nombre de 25) sont négatives, sauf dans un cas d'interprétation complexe qui est à réserver » (Bolgert). Un cas de récidive survenu six semaines après la négativation sérologique, l'apparition d'un chancre avec ultra + deux mois après un traitement pour syphilis préséro-logique semblent démontrer la valeur de la méthode, malgré un cas probable de récidive clinique et sérologique.

Les résultats qu'obtient Moore avec six millions d'u.o. sont moins bons que ceux de Bolgert: 10 à 15 % de récidives sérologiques ou plus rarement cliniques. Degos et Garnier ont 29,6 % d'échecs au bout de 18 mois après 20 millions: « Moore ne pense pas que les résultats supérieurs obtenus par Bolgert soient dûs à la différence des doses. La dose optima serait de 3.600.000 pour la syphilis primaire séronégative et de 5.400.000 pour la syphilis primo-secondaire, sans que des doses plus importantes entraînent une amélioration parallèle. » Heyman pense qu'une dose de plus de deux millions n'a pas de valeur spécifique et qu'en employer davantage c'est la gaspiller. Il n'y aurait pas lieu de

dépasser, selon Bureau, la dose de six millions d'unités pour la série, dose qui, de l'avis de la section américaine d'étude de la syphilis, serait la plus efficace. Degos et Garnier concluent de leur côté: « la disparition des tréponèmes et l'effacement des lésions n'ont pas été plus rapides qu'avec les doses plus faibles de pénicilline. Le délai moyen de négativation sérologique a été de 74 jours. La pénicilline employée seule, même à hautes doses, ne nous paraît donc pas donner une garantie suffisante. » Peut-être les résultats exceptionnels de Bolgert sont-ils dûs à l'appoint des cyanures?

Pour Marshall, l'effet thérapeutique serait plus heureux quand la dose totale est répartie sur un temps plus long; il obtient de meilleurs résultats avec 600.000 à 2.000.000 en 60 injections en 7 jours 1/2 qu'avec la même dose en 30 injections en 4 jours. Shaffer estime que les courbes présentées par Mahoney sont supérieures lorsque la pénicilline hydrosoluble est injectées toutes les deux heures à celles que donne la pénicilline injectée toutes les trois heures. De 728 malades ayant reçu 85 injections de 40.000 toutes les deux heures et suivis pendant six mois et plus, 17 seulement nécessitent un autre traitement. Dans les 12 à 15 mois qui suivent une cure de 3.400.000 unités en injections de 40.000 toutes les deux heures, il n'y aurait lieu de retraiter que 4,3 % des cas récidive, alors qu'avec 10 à 25 millions d'unités en goutte à goutte I.V. en un jour, la récidive se produirait dans 52,1 % des cas (Scheele).

Les échecs (récidives cliniques, sérologiques et sérorésistances) sont d'environ 10 % avec un recul de un an à 18 mois pour la plupart des auteurs, se produisant surtout entre le quatrième et le huitième mois pour devenir rares lors de la seconde année qui suit

le traitement. Les récidives cliniques sont surtout cutanées et cutanéo-muqueuses, la pénicilline semblant fixer l'infection à un stade jeune. CHARGIN pense que nombre de rechutes seraient en réalité des réinfections. La moyenne des réinfections est de 7,24 % et celle des rechutes « infectieuses » de 5,16 %, estiment SCHOCH et ALEXANDER, dans une étude de 1.105 syphilis primo-secondaires. La courbe des réinfections équivaut à celle des rechutes durant la première année et demeure élevée pendant la deuxième; tandis que les rechutes, surtout fréquentes la première année, deviennent rares la deuxième. Les réinfections se voient plus souvent chez les sujets déjà traités pour syphilis primaire, que chez ceux soignés pour syphilis secondaire, et SCHOCH pense qu'une réinfection est compatible avec « une notable quantité de réagine restante. » La réponse au même traitement, dans le cas de réinfection, est particulièrement favorable, plus encore que dans le traitement de la syphilis récente en général.

La pénicillo-résistance est exceptionnelle. LEVADITI et VAISMAN n'ont pu la réaliser expérimentalement.

B) Pénicilline-retard

La servitude que constituait l'administration de la pénicilline hydrosoluble à intervalles rapprochés, a incité les chercheurs à résoudre le problème de « véhicules-retard » qui prolongeraient l'effet thérapeutique de la pénicilline en retardant son élimination. Il importait de savoir si l'emploi d'une telle pénicilline n'entraînerait pas dans le taux de pénicillinémie des trous préjudiciables à son efficacité. Mais d'autre part DUREL a montré qu'avec le substosan comme véhicule-retard, les trous étaient minimes, tandis, que, d'autre part, les

travaux déjà cités sur le mode d'action de la pénicilline permettaient de penser qu'il était logique de créer des trous thérapeutiques afin que le médicament puisse agir au maximum sur les tréponèmes en état de prolifération. Le Département des maladies vénériennes du Public Health Service, dans le J.A.M.A. du 27-3-1948, déconseille l'usage des voies d'administration orale et veineuses et insiste sur l'intérêt de la pénicilline-retard.

Divers procédés ont été proposés pour retarder l'élimination de la pénicilline:

1°) en retardant sa diffusion en créant une vasoconstriction locale (glace, adrénaline);

2°) en retardant l'élimination rénale par freinage excrétoire avec l'acide para-amino-hippurique, le diodrast, le caronamide;

3°) par suspension de sel de calcium moins soluble que le sel de sodium dans des excipients gras. Romansky et Ritmann ont fait faire un réel progrès à la question en conseillant un mélange d'huile d'arachide à 3 % puis 4,8 % de cire d'abeilles, suspension solide à la température ordinaire et qui permet d'obtenir une concentration suffisante pendant 12 à 24 heures. Cannon a trouvé qu'après une injection de 300.000 le taux se maintient à un niveau thérapeutique pendant 6 à 9 heures;

4°) Durel a préconisé l'emploi du subtosan-retard à 25 % de P.V.P. 10 cc pour 200.000 unités. Le retard est d'environ 8 heures avec, dès la première heure, un clocher élevé de pénicillinémie.

5°) Espinosa se sert du sang du malade lui-même additionné d'une solution de citrate de soude à 2 % et de novocaïne, autant de CM^3 de chaque que de centaines de mille d'unités de pénicilline. Il obtient ainsi un retard de 10 à 12 heures;

6°) Herrell, Nichols et Heilman, Salivar, Herger et Brown se sont aperçus que pénicilline et novocaïne se combinaient molécule à molécule et que le pénicillinate de novocaïne s'éliminait très lentement. Le produit est en suspension habituellement dans l'huile de sésame. Après 300.000, le taux sanguin est encore 24 à 26 heures après l'injection de 0,05 U/CC. L'action retard est encore prolongée par l'adjonction de 2 % de monostearate d'aluminium qui, avec une dose de 600.000 donne, d'après Moore, une concentration d'au moins 0,03 U/CC pendant sept jours.

En France, une firme ajoute au sel-retard de la pénicilline ordinaire qui donne un clocher initial élevé.

7°) Autres formes encore la suspension de 300.000 U. de pénicilline dans 1,5 cc. de phénoxyéthanol (légèrement hémolysant), ou bien la suspension aqueuse glucosé de benzyl-pénicilline de vinyl-quinuclidyl-méthoxyquinobyl-carbinol correspondant à 300.000 unités.

Pour Cannon, après l'injection de 600.000 de pénicilline procaïne le taux se maintient dans le sang à un niveau thérapeutique pendant 24 heures dans la plupart des cas, 600.000 donnent une pénicillinémie efficace pendant au moins 48 heures et 900.000 pendant 72 à 96 heures, résultats montrant la possibilité de n'injecter la pénicilline que tous les deux ou trois jours. Rein pense qu'il suffirait pendant quatre semaines d'une injection de 300.000 de pénicilline G-procaïne dans une solution de monostéarate d'aluminium à 2 %, une seule fois par semaine, pour obtenir d'excellents résultats, alors que l'Organisation Mondiale de la Santé propose 1.200.000 en une injection hebdomadaire pendant quatre semaines, et que Moore conseille dix injections de 600.000, à raison de deux par semaine.

Selon Max Maurel, les pénicillines-retards ont une action plus rapide, clinique et sérologique; Gougerot obtient par l'injection de 200.000 matin et soir dans du subtosan à 25 % des résultats supérieurs tant au point de vue clinique que sérologique à ceux que lui donne la technique de Lourié.

Thomas, sur 802 cas traités par 4.800.000 en huit jours de pénicilline formule Romansky, constate avec une injection quotidienne de 600.000 dans les cas de syphilis séronégative 4,2 % de rechutes, 8,5 % dans les syphilis primaires séropositives et 15,2 % dans les syphilis séropositives; avec deux injections par jour de 300.000: 6,7 % dans les syphilis séronégatives, 14,7 % dans les syphilis primaires séropositives et 13,2 % dans les syphilis secondaires. Rauschkolb et Cole ont observés 116 malades traités par 600.000 (formule Romansky) une fois par jour pendant huit jours: chez 24 syphilis primaires séropositives les réactions se négativent dans 33 % dans le premier mois, dans 83 % à la fin du cinquième, dans 100 % à la fin du onzième; 9 syphilis primaires, dont une séronégative sur 50, firent une rechute ou une réinfection, soit 18 %; 21 rechutes (36,8 %) sur 57 syphilis secondaires, enfin sur 9 syphilis latentes, 6 soit 66 % rechutent, les trois autres présentent un Kahn à quatre unités ou plus. Parmi les 9 derniers cas, 4 avaient reçu antérieurement 1.600.000, un 1.600.000 + AS + BI pendant un mois, un 2.400.000, deux de l'arsenic et du bismuth, un une seule injection de pénicilline pour gonorrhée. L'échec global est de 31,03 % dont: une réinfection, vingt rechutes cliniques, onze sérorésistances et cinq rechutes sérologiques, aussi les auteurs concluent-ils à l'insuffisance du traitement. Romansky et Koch avec 300.000 unités quotidiennes pendant dix jours, soit 3 millions,

d'autres auteurs avec les mêmes doses que RAUSCHKOLB et COLE obtiennent de meilleurs résultats; THOMAS n'éprouve que 14,9 % d'échecs sur 802 cas traités.

CHARGIN, SOBEL, REIN et ROSENTHAL ont observé pendant 8 à 14 mois 153 malades traités par 300.000 unités de pénicilline dans huile-cire d'abeilles par jour pendant 16 jours. Ils pratiquent un examen sérologique au début et à la fin du traitement. Dans les syphilis primaires avec sérologie négative ils obtiennent 100 % de bons résultats, 91,2 % dans les syphilis primaires séropositives et seulement 74,7 % dans les secondaires. Par comparaison avec les résultats de THOMAS et de RAUSCHKOLB, il semble que le facteur temps joue un rôle plus important que le facteur dose dans l'efficacité du traitement. SMITH arrive à la même conclusion: avec 600.000 unités de pénicilline-retard deux fois par semaine pendant huit semaines, il n'a que 10 % d'échecs alors que la même dose de pénicilline aqueuse administrée dans un temps beaucoup plus court lui en donne 30 %.

67 sujets traités par 600.000 u. (formule ROMANSKY) deux fois par semaine pendant huit semaines, ont été suivis de 24 à 32 mois par SHAFFER et COURVILLE. L'échec global de 11,3 % ne semble pas imputable pour ces auteurs à un traitement irrégulier. Comparant les résultats obtenus par divers types de traitement, ils ne pensent pas qu'un taux constant de pénicilline dans le sang soit nécessaire pour donner des résultats satisfaisants dans la syphilis au début. La pénicilline-procaïne entraîne une concentration sanguine prolongée mais plus basse et il n'est pas certain que les résultats soient meilleurs qu'avec les clochers de pénicillinémie de la pénicilline-ROMANSKY. De son côté, CALLAWAY pense que la pénicilline-retard est aussi efficace que la pénicilline hydrosoluble.

C) Pénicilline en association avec d'autres antisyphilitiques

Malgré les 10 % d'échecs en moyenne de la pénicillothérapie exclusive dans la syphilis récente, les avantages de cette médication: innocuité quasiment absolue, rapidité du blanchiment, brièveté du traitement, efficacité spéciale chez la femme enceinte et dans la syphilis congénitale, font de la pénicilline le chef de file du traitement d'assaut. Dès le début de son utilisation, MAHONEY, MOORE..., ont voulu savoir si l'adjonction à la cure de pénicilline d'antisyphilitiques à efficacité connue (arsénones, bismuth) n'améliorerait pas les résultats. Les travaux expérimentaux de LAVADITI et VAISMAN, qui avaient montré que des doses de pénicilline et de bismuth insuffisantes pour stériliser la syphilis lorsqu'ils étaient injectés séparément, l'éteignent si on les associe, autorisaient les plus grands espoirs.

La pénicilline associée à l'arsenic trivalent aurait l'avantage d'atténuer les réactions d'intolérance chez les malades sensibles à l'arsenic (MERKLEN et de GRACIANSKY, POPCHRISTOV). Le pourcentage d'échecs qui, onze mois après un traitement par 300.000 u., s'élevait à 42 %, n'était plus que de 21 %, si on avait associé en même temps huit injections à 0.04 de mapharsen. Dans un travail sur la syphilis animale, SELBIE suggère un traitement combinant la pénicilline avec un total d'arsenic qui ne représente pas moins de la moitié de la dose employée usuellement. Mais la vogue du bismuth et la crainte de l'arsenic ont rapidement incité les auteurs à s'orienter vers l'étude de l'association pénicilline-bismuth qui permettrait d'obtenir des résultats tenant à la fois aux qualités des médicaments et TZANCK conclut dans son rapport aux Journées Der-

matologiques de Montpellier que l'association pénicilline-bismuth semble offrir à la fois la plus grande efficacité, la plus grande sécurité pour l'avenir et la plus grande innocuité.

Gaté, Coste, démontrent que la pénicilline augmente la tolérance de l'organisme vis-à-vis du bismuth. Gougerot, en 1948, propose 2.400.000 à 3.400.000 en sept jours + bismuth les premier, troisième et septième jours, puis bismuth seul; Tzanck, dans les syphilis récentes et communes, est partisan de: 2.400.000 +18 bismuth à raison de 3 par semaine, puis quand la sérologie est devenue négative, cures de 12 bismuth avec un mois de repos pendant un an et demi.

Degos, Lortat-Jacob et Maury s'aperçoivent « qu'une même cure de pénicilline et de bismuth donne des résultats moins satisfaisants, quant à la négativation sérologique, que le bismuth seul à la dose de 20 injections tri-hebdomadaires, comme si la pénicilline freinait l'action du bismuth.» Aussi, Degos écrit-il: « l'action adjuvante de la pénicilline associée à l'arsenic et au bismuth est elle-même discutable. » Le même fait est constaté par Bureau qui n'obtient que dans 72 % des cas de syphilis récentes la réduction sérologique après six mois de ce traitement mixte, par Moore ; Schoch précise que l'addition de bismuth réduit le nombre des rechutes précoces, mais que les rechutes se produisent plus tard. Le U.S. Public Health Service conclut que « l'addition de maximum 480 mg de marpharsen en 8 injections, ou de 1 gr de salicylate de bismuth en 8 injections, ou de ces deux médications combinées, n'ont guère réduit le nombre des échecs qui persistent aux alentours de 10 % », et ne conseille l'appoint de 600 mg de mapharsen et de 2 gr de salicylate de bismuth que lors d'une deuxième cure en cas

d'échec de la première. De ce fait, un certain nombre de syphiligraphes emploient dans le traitement d'attaque pénicilline et bismuth consécutivement et non plus simultanément; DUREL, par exemple, préconise une cure décalée débutant par 6 bismuth quotidiens, puis pénicilline et bismuth pendant six jours, enfin pénicilline seule pendant huit jours encore.

Quelques auteurs, anglais surtout, et en France TOURAINE, MERKLEN, accordent leur confiance à la triple association: pénicilline-bismuth-arsenic ou cyanure. Les Britanniques font 3 à 5 millions de pénicilline associés à une série mixte d'environ 6 gr de novar et 2 gr de bismuth, et n'auraient ainsi que 4 à 7 % de résultats défavorables avec un recul de 6 à 18 mois. MARSHALL utilise deux techniques: une méthode rapide consistant en 2.400.000 en huit jours + 14 mapharsen à 0,06 ou néohalarsine à 0,09 échelonnées du premier au vingtième jour + 4 bismuth du neuvième au dix-huitième jour, soit un traitement prolongé avec deux séries de 3.000.000 (300.000 pendant 10 jours) la première série sitôt le diagnostic fait, la deuxième commençant la huitième semaine du traitement. En même temps il fait du novar (0,45 le premier et le quatrième jour, 0,60 par semaine ensuite) ou deux fois 0,09 de néohalarsine + 0,2 d'oxychlorure de bismuth par semaine pendant 10 semaines. Sur 100 cas ainsi traités et suivis pendant un an et plus, il n'aurait observé que deux cas de séro-résistances. TOURAINE et ses collaborateurs administrent pendant 8 à 12 jours de 400.000 à un million + un bivatol + 0,01 à 0,02 de cyanure de mercure ou de novar avec doses de 0,15 à 0,30 le premier jour, 0,45 à 0,60 le deuxième jour, 0,60 à 0,75 ou 0,90 le troisième, 0,15 à 0,30 les jours suivants pendant 3 à 7 jours. Le bismuth est poursuivi

jusqu'à 20 à raison de deux par semaine après la fin de la cure de pénicilline. La tolérance est parfaite et les sérologies virent dans 58 % des cas avant le 41^{me} jour, dans 100 % après le centième. En cas de récidive clinique ou sérologique, la cure est reprise avec 4 millions en 10 jours associée aux arsénoxydes et au bismuth, et le cas échéant sont faites une à deux cures supplémentaires de même type. Avec un million de pénicilline quotidien le virage des sérologies aurait lieu en 30 à 50 jours, alors qu'il demande 50 à 70 jours avec une dose journalière de 400.000. Merklen et Vermeil ont proposé 300.000 en 7 injections de 40.000 toutes les trois heures, la dernière étant de 20.000 (dose qui est répétée le lendemain et même doublée le surlendemain si l'examen à l'ultra est positif), puis le lendemain 0,15 et le surlendemain 0,60 à 0,45 de novar et ultérieurement le novar est poursuivi au rythme classique. Une cure bismuthique vient s'intercaler entre la première et la deuxième série arsenicale. Le traitement est ensuite poursuivi suivant le déroulement classique.

A Liège, Lapière compare les résultats que lui fournissent avec un recul de 18 mois à deux ans la pénicilline seule, arsénoxyde-bismuth, pénicilline-arsénoxyde-bismuth, et pour un gain d'à peine 5 % juge la méthode anglaise combien plus dangereuse avec ses quelques 25 % d'incidents dûs à l'arsenic, que la technique américaine à la seule pénicilline. Si Rauschkolb n'enregistre pas de rechutes après 400.000 pendant huit jours + 10 mapharsen et 10 bismuth au bout d'un an, Callaway, pour sa part, estime que les résultats ne sont pas meilleurs avec l'association pénicilline-arsenic-bismuth qu'avec la pénicilline seule qu'elle soit en solution aqueuse ou dans un véhicule-

retard, tandis que CHARGIN pense qu'il est nécessaire d'adjoindre à la pénicilline une thérapeutique adjuvante. De son côté, SHAFFER croit que malgré les échecs nombreux de la pénicillothérapie révélés par de longues observations, les résultats thérapeutiques doivent aller en s'améliorant.

IV. — L'AUREOMYCINE

Le traitement de la syphilis tant récente qu'ancienne par l'auréomycine n'est encore qu'au stade des tâtonnements.

Au point de vue expérimental, les travaux de WIGGALL, ZHEUTLIN, TRICE, ELMENDORF et ROBINSON ont mis en lumière les effets antitréponémiques de l'auréomycine chez le lapin syphilisé. 48 heures après l'administration par voie intramusculaire de 50 à 100 mg par kilo d'auréomycine, ces auteurs ont constaté une diminution de 50 à 90 % du nombre des tréponèmes contenus dans les chancres scrotaux. Des doses variant entre 12,5 et 50 mg injectées deux fois par jour pendant 8 à 10 jours ont empêché l'éclosion des syphilomes testiculaires. HEILMAN a montré que l'auréomycine présente une activité spirochétocide plus grande que celle de la pénicilline dans le traitement de la fièvre récurrente et de la leptospirose ictérohémorragique expérimentale.

Utilisée, appliquée dans la syphilis par O'LEARY, KIERLAND et HERRELL aux doses de 400 à 700 mg toutes les quatre heures jusqu'à un total de 44,2 gr, elle entraîne la disparition des tréponèmes à la soixantième heure et l'effacement de la roséole à la 96^{me} heure, avec réaction d'Herxheimer et négativation de la sérologie. Les auteurs concluent, à la suite du rapport de deux cas, que « l'auréomycine semble être douée

d'une certaine activité antispirochétienne lorsqu'elle est administrée par voie buccale. »

Willcox administre l'antibiotique pendant 24 à 48 heures à la dose de 7,5 g à 15 g à neuf malades dont deux syphilis primaires séronégatives, deux séropositives et cinq syphilis secondaires. Dans six cas les tréponèmes disparaissent au bout de vingt-quatre heures, chez tous après la 48^{me} heures; une récidive se produit le douzième jour. Le *British Medical Journal* conclut que « sans nul doute cet antibiotique agit sur la syphilis, mais la lenteur relative avec laquelle il provoque la mort des spirochètes, donne à penser qu'il est loin de représenter un remède aussi actif que la pénicilline ou l'arsenic. » (*Brit. Med. Jour.*, 12 nov. 1949, p. 1.103).

27 syphilis primo-secondaires avec ultra-positif sont traitées par Rodriguez, Plotke, Weinstein et Harris avec 70 g en 11 jours. Les tréponèmes disparaissent en 39 heures en moyenne (de 17 à 65 heures), les sérologies tendent à se négativer. Plus récemment encore, O'Leary, Kierland et Herrell appliquent l'auréomycine par voie orale au traitement de syphilis récentes et de syphilis anciennes cutanées et nerveuses. Ils obtiennent la cicatrisation rapide des lésions et la négativation sérologique dans la syphilis récente. Ces résultats confirment ceux de Irgang et Alexander, Taggart et Olansky dans la syphilis récente.

La variabilité des doses utilisées par les auteurs américains (44,2 g dans les syphilis primaires à 90,5 g dans la P.G.) s'explique par la méconnaissance de la dose optima à appliquer à chaque type de syphilis que seuls le temps et de nouveaux travaux permettront de codifier.

Chez la plupart des malades l'administration orale

de 250 mg toutes les quatre heures ou 500 mg toutes les six heures, donne un niveau d'auréomycine dans le sang qui varie entre deux et quatre microgrammes par cm^3 ; les doses de 750 mg toutes les quatre heures ou 1 gr toutes les six heures, permettent d'obtenir fréquemment des taux d'auréomycinémie de 4 à 8 microgrammes par cm^3. Un travail récent, effectué à la Mayo Clinic, a montré que l'on peut s'attendre à des concentrations sanguines thérapeutiquement efficaces d'auréomycine lorsqu'elle est donnée par la bouche deux à trois fois par jour. L'antibiotique diffuse dans le L.C.R. qu'il y ait ou non irritation méningée; sa diffusion transplacentaire est rapide et il est rapidement retrouvé dans la circulation fœtale.

On peut conclure avec KIERLAND, HERREI. et O' LEARY, de l'ensemble de ces travaux, que l'auréomycine présente une activité antitréponémique incontestable; qu'elle permet aux moindres risques de traiter les syphilis résistantes à la pénicilline et à la chimiothérapie. L'avenir jugera des doses utiles et de la nécessité ou non de lui adjoindre pénicilline et, ou métaux lourds.

A l'encontre des auteurs américains, LEVADITI et VAISMAN sont beaucoup moins enthousiastes après leur étude expérimentale. L'auréomycine, concluent-ils, possède des propriétés tréponémicides incontestables; elle est douée d'un pouvoir stérilisant profond, puisqu'elle supprime la virulence du système lymphatique périphérique chez le lapin. Mais cette action n'est pas aussi accusée qu'avec les agents antispécifiques jusqu'alors utilisés, et l'emploi de cet antibiotique n'est pas exempt d'incidents: intolérance gastro-intestinale lors de l'administration buccale, nécroses locales au point d'injection. Aussi bien, ne lui accordent-ils

qu'un rôle tout à fait secondaire, l'équivalent de celui de la bacitracine par exemple.

Il serait pourtant bien agréable de pouvoir traiter sa vérole par la bouche, même au prix de quelques désagréments d'ordre digestif.

L'Arsenal Thérapeutique
Ses dangers

I. — L'ARSENIC

Si l'hégémonie thérapeutique de l'arsenic est fortement contestée à l'heure actuelle par de nombreux syphiligraphes, l'accord est unanime, à des degrés divers, pour lui attribuer la première place quant à la fréquence et à la gravité des accidents qu'entraîne son emploi, à tel point que pour certains auteurs et non des moindres, il devrait être banni de l'arsenal antispécifique.

A) Arsénobenzènes

Les plus grandes divergences d'opinion règnent parmi les auteurs quant à la fréquence des accidents dûs à l'arsenic trivalent, qui seraient devenus plus nombreux pour certains, tandis que d'autres en constatent au contraire la régression. Stokes note un cas de mort sur 7.000 injections; Hahn un cas sur 1.200; Stevenson, Chambers et Anderson un cas sur 27.000.

Alors que Burnier compte trois cas de mort sur un lot de 800 malades dont une partie seulement a été traitée par l'arsenic, Garnier n'en compte pas un seul sur 30.000 injections. Pendant la guerre, dans les pays occupés, on note une recrudescence des accidents graves et mortels, fait que ne signalent pas de leur côté les auteurs anglo-saxons.

Les érythrodermies arsenicales seraient un peu plus nombreuses depuis le début de la guerre (Stumke, Scholl, Bertin, Huriez). Pour 1.000 injections, Moore voit survenir des dermatoses arsenicales dans 0,9 avec l'arsphénamine, 0,8 avec la néoarsphénamine, 1,39 avec la sulpharsphénamine et 0,53 avec le mapharsen. Sur 13.213 injections de novar, Garnier constate une érythrodermie dans 0,06 % des cas. Les crises nitritoïdes sont passées de 5 % à 0,025 % (Garnier); l'agranulocytose, le purpura sont execptionnels et quant à l'ictère, pour les anglo-saxons, la seringue tiendrait la place de choix dans sa pathogénie.

L'apoplexie séreuse reste cependant la complication la plus redoutable de la médication arsenicale: 1/20.000, et ce, malgré le B.A.L. qui, utilisé précocement, permettrait, d'après Eagle, de sauver le malade dans 80 % des cas.

Une exploration clinique et biologique soigneuse, quelques précautions spéciales tendent à faire baisser le pourcentage de ces accidents: surveiller les malades en cours de traitement et refuser l'arsenic à ceux qui présentent de petits signes d'intolérance après les injections: vomissements, céphalées, réactions fébriles, prurit, érythème du neuvième jour, ou se présentent à l'injection après un repas ou l'ingestion d'alcool; ne pas employer des doses trop élevées (plus de 1,5 ctg/kg) ou trop forte d'emblée, et ne pas faire l'injection

trop rapidement; ne pas répéter les séries arsenicales au delà de deux à trois au début du traitement, cette répétition paraissant sensibiliser certains malades. Si l'arsenic est interdit à certains sujets: tendance hémorragique, vieillards artério-scléreux, sujets tarés (hépatiques, rénaux, alcooliques...), sympathicotoniques, urticariens, asthmatiques; les douze contre-indications formelles fixées par EHRLICH, comme le fait remarquer GOUGEROT, « ont été révisées, et par la méthode des petites doses surveillées et répétées prudemment, on peut guérir ou améliorer de nombreux malades. »

Cependant et malgré l'observance de ces règles, l'accident peut survenir que rien ne laissait prévoir, parfois mortel malgré l'adrénaline et le B.A.L. Le B.A.L. est utilisé en particulier dans le traitement de l'érythrodermie et surtout de l'encéphalopathie arsenicale, à la dose de 2,5 mg/kg quatre fois le premier jour à quatre d'intervalles, puis en une fois les six jours suivants. Dans les cas d'apoplexie séreuse grave, la dose, suivant les auteurs, peut aller jusqu'à 3 mg/kg toutes les deux heures et plus de quatre fois par jour, ou bien toutes les quatre heures les deux premiers jours, toutes les six heures le troisième jour, toutes les douze heures les dix jours suivants. Précocement mis en œuvre, le B.A.L. pourrait ,selon EAGLE, sauver 80 % des cas mortels.

B) Les arsénones

La toxicité des arsénones tout comme leur activité par rapport au novar, a été diversement appréciée par les auteurs. On peut, avec GARNIER, les considérer comme dix fois plus toxiques que le novar.

Les incidents lors de leur emploi sont fréquents:

(30 %), mais bon nombre sont sans gravité et n'obligent pas à interrompre le traitement: douleur le long de la veine injectée, choc dentaire, particuliers aux arsénones, nausées, vomissements, céphalées, crochets fébriles persistants et répétés. Par contre, certains accidents habituels de l'arsénothérapie sont rares avec les arsénones: crise nitritoïde, érythème du neuvième jour, érythrodermie, agranulocytose et anémie aplastique sont exceptionnelles. L'apoplexie séreuse reste de loin la complication la plus grave et la plus fréquente, plus souvent mortelles qu'avec les arsenicaux trivalents. Alors qu'en France la proportion varie de un cas pour 1.000 à un cas pour 15.000, elle s'élève en Amérique, avec les méthodes massives des cinq jours, à un cas de mort pour 200 à 300 (Moore).

C) Les arsenicaux pentavalents

Présentant les mêmes dangers que les arsénobenzènes et une toxicité élective pour le nerf optique, les arsenicaux pentavalents ne doivent être utilisés qu'à la condition de surveiller étroitement le fond d'œil.

II. — LE BISMUTH

Les accidents de la bismuthothérapie bien moins fréquemment dangereux que ceux de l'arsenic ne sont pas tout à fait négligeables malgré leur rareté et leur bénignité habituelle.

L'injection intramusculaire peut être suivie d'accidents locaux: abcès aseptiques ou microbiens, dermite lividoïde gangréneuse de Nicolau par embolie artérielle. Il importe de faire mettre en état la bouche des patients

pour éviter la stomatite fréquente, parfois grave, voire mortelle (noma) mais curable par la pénicilline comme l'a montré Touraine. Les accidents graves, mortels, agranulocytose par exemple, sont tout à fait exceptionnels, et justiciables du B.A.L.

La néphrite bismuthique se traduisant par de l'albuminurie est généralement bénigne et les lésions antérieures qui peuvent en faciliter l'apparition ne sont le plus souvent que des contre-indications relatives. Les travaux lyonnais et les essais de bismuthothérapie à hautes doses de Touraine semblent montrer que le bismuth est certainement moins toxique qu'on ne l'admettait jusqu'à présent, mais l'étude de Coste, Laurent et Lapresle doit inciter à la prudence et l'exemple des atteintes rénales scarlatineuses soulève le problème d'une hypothèque venant grever à longue échéance l'avenir rénal des malades.

III. — LA PENECILLINE

« C'est, dit Tzanck, de beaucoup le médicament le mieux toléré. »

La fièvre est la réaction la plus importante et la plus fréquente à la pénicilline. La réaction d'Herxheimer se traduit par un crochet fébrile (Tzanck, Bellamare, Siot) dans 50 % des syphilis séronégatives, dans 80 % des syphilis secondaires au début. Ce clocher se produit 5 à 8 heures après la première piqûre, pouvant atteindre 39° et même 40°, et se répète rarement le second jour. Il serait le plus important dans les gonococcies en période d'incubation de syphilis, mais ne se voit pas dans les manifestations tardives de la maladie. Il s'accompagne parfois d'une aggravation des signes cliniques (Tzanck).

Les réactions d'intolérance et d'allergie immédiates et tardives revêtent le type histaminique, en particulier eczéma et érythrodermie, et sont sans gravité. Les antihistaminiques de synthèse ne sont pas sans action.

La pénicilline entraîne des réactions plus vives chez l'enfant que chez l'adulte: troubles digestifs, vomissements. Son emploi peut parfois déclancher des hémorragies utérines, mais cet effet emménagogue ne se ferait sentir que chez les femmes non-gravides.

Les manifestations graves sont très rares, sinon exceptionnelles: réaction d'Herxheimer sous forme de troubles neuro-psychiques, dans les neuro-syphilis, et dont MILE rapporte deux cas mortels. L'injection de pénicilline entraînerait une inhibition des centres encéphaliques supérieurs avec excitation des centres inférieurs et de la moelle. Tout récemment, un cas de P.G. juvénie déclanchée par la pénicilline a été publié à la Société de Pédiatrie de Paris.

La pénicilline est le médicament de choix des femmes enceintes, des enfants, des sujets intolérants à l'arsenic, des sujets débilités et tarés, dans les syphilis résistant aux autres médicaments (TZANCK).

IV. — L'AUREOMYCINE

Les phénomènes d'intolérance à l'auréomycine affectent le système digestif. Anorexie et nausées, puis vomissements et même diarrhées sont fréquents dès que la dose quotidienne atteint ou dépasse 4 gr. Ces réactions digestives s'amendent par la régression des doses administrées et n'ont, en aucun cas, rendu nécessaire l'interruption de la cure.

Traitement Individuel de la Syphilis

Le praticien se trouve devant des syphilitiques à soigner et non devant la syphilis. Il doit s'efforcer d'utiliser les défenses naturelles de l'organisme infecté au mieux des intérêts du patient.

La chimiothérapie, même la plus active, arsenic, bismuth, réclame la collaboration des tissus et des humeurs pour lyser le tréponème. Une lyse brutale et rapide comme elle se produit avec la pénicilline, sidère les réactions générales organiques, supprime la défense cutanée et l'allergie des stades ultérieurs. Il semble que la syphilis soit alors fixée à son stade initial; les récidives sont de type jeune (reviviscence du chancre, de syphilis secondaires), réinfections, surinfections. Au contraire, avec l'arsenic, surtout utilisé à doses insuffisantes, la maladie semble vieillir avant l'heure et les récidives précoces revêtent l'allure d'accidents tardifs. De petites doses répétées et longtemps prolongées, comme dans la technique de SICARD,, ont cependant leur utilité devant un organisme inerte ou fragile.

La réactivité d'un organisme défaillant peut être

renforcée par l'association à la chimiothérapie d'une médication de choc: sérum de cheval en injection hebdomadaire, sudorifiques, frictions, cautères, actinothérapie actinohémothérapie (Radnal). Des résistances cliniques et sérologiques, en particulier dans l'anallergie de la phase quaternaire, peuvent justifier des méthodes plus actives depuis la protéinothérapie jusqu'à la malariathérapie de Von Jaurreg. Au contraire, le mercure préludera à un traitement dont l'énergie fait craindre la brutalité.

Devant une hyperergie précoce, il est bon de mettre en œuvre des méthodes de désensibilisation: hyposulfite, cures sulfureuses hydrominérales qui permettent une meilleure tolérance du mercure et du bismuth (Gougerot: in Lœper: Le Soufre).

La pénicilline est remarquable par son innocuité à des degrés divers; on n'en peut dire autant des autres antisyphilitiques. En présence des réactions d'intolérance il faut utiliser un autre médicament, avoir recours aux anti-anaphylactiques et désensibilisants généraux; on peut parfois en utilisant le médicament à doses très faibles et progressivement croissantes arriver à désensibiliser le malade et permettre l'emploi du produit à des doses normales et efficaces.

En face de l'infection l'antisyphilitique peut se montrer absolument ou relativement inactif ou bien ne présenter qu'une efficacité sans lendemain bientôt suivie de récidive (chimiorécidives de Gougerot). Ces résistances peuvent n'être seulement que sérologiques et, dans ce cas, souvent irréductibles. Elles se développent souvent sur des sujets traités par des doses trop faibles ou trop espacées, aussi y a-t-il intérêt d'atteindre rapidement les doses utiles ou d'instituer d'emblée un traitement plurimédicamenteux pour les prévenir,

de changer d'agent thérapeutique lorsqu'elles sont constituées. La pénicillo-résistance est exceptionnelle. Expérimentalement, il semble impossible de créer des races de tréponèmes pénicillo-résistants (Levaditi). Le mercure et l'iodure, abandonnés au profit de l'arsenic et du bismuth paraissent avoir retrouvé un regain d'activité, et il peut être indiqué de recourir à des antisyphilitiques de second ordre, tels que vanadium, or, zinc, antimoine, tellure. La succession de divers agents médicamenteux sera parfois préférable à leur emploi simultané, comme c'est le cas pour la pénicilline et le bismuth (Degos et Lortat-Jacob, Moore, Bureau).

Les résistances les plus graves semblent être surtout le fait du terrain, et dans ce cas sont souvent plurimédicamenteuses, la pénicilline elle-même pouvant être en défaut. Il faut alors faire appel aux défenses naturelles de l'organisme, modifier l'état des humeurs, réveiller l'allergie par des injections de luétine, de protéines, stimuler les défenses cutanées par l'actinothérapie, utiliser l'huile soufrée (Borry), le dmelcos (Sicard), le propidon (Rimbaud et Serre), la pyrétothérapie par des moyens physiques, la malariathérapie lorsque la syphilis, indifférente à tous les assauts, poursuit inexorablement son cours. Par contre, il ne faut pas méconnaître ces cas de syphilis tenaces de BW irréductibles guérissant par l'abstention thérapeutique et la mise au repos du malade dans des conditions d'hygiène physique et morale jusque là inexistantes.

Dans l'état actuel de nos connaissances, la disparition des accidents cliniques, la négativation des réactions sérologiques ne permettent pas d'affirmer la guérison définitive. Après les séries initiales, Gougerot estime que le traitement d'assaut doit comporter cinq

séries de bismuth séparées par des périodes de repos n'excédant pas 21 jours, et ce, pendant au moins un an; tel est l'avis de FLANDIN, même avec un traitement initial type POLLITZER. A l'inverse des auteurs de langue française, les anglo-saxons considèrent les traitements rapides par les arsénoxydes comme se suffisant à eux-mêmes; même opinion américaine quant aux cures d'assaut à la pénicilline sous réserve d'une étroite surveillance tant clinique que sérologique.

GOUGEROT divise la vie du syphilitique en cinq périodes respectivement définies par le traitement d'assaut, les cures de consolidation, la recherche des critères de guérison, le traitement d'assurance et la phase de surveillance. Le traitement de consolidation aux deux à quatre ans et comporte tous les ans deux cures de bismuth et deux cures de mercure. Le traitement d'assurance est constitué par deux cures (au printemps et à l'automne) de bismuth et une cure estivale mercure-iodure jusqu'à la dixième année; de la onzième à la quinzième, trois cures annuelles bismutho-mercurielle progressivement réduites. Un traitement facultatif avec deux cures annuelles est prévu de la seizième à la vingtième année. La surveillance du malade comporte un examen clinique tous les trois mois de la quatrième à la dixième année, tous les six mois les années suivantes. Ce traitement est certainement excessif à une époque utilisant pénicilline. arsenic trivalent, arsénones et bismuth plus largement. Aussi bien, sans se contenter, comme le font les Américains, du seul traitement d'attaque réduit à une cure unique de pénicilline, il semble raisonnable de s'en tenir au traitement d'attaque renforcé par le traitement de consolidation.

Traitement Abortif de la Syphilis

Seul un traitement général, identique à celui d'une syphilis diagnostiquée, peut être efficace. Il ne doit pas être institué à la légère, mais réservé à des cas bien définis où la notion de contage est absolument établie.

ALEXANDER, SCHOCH et MANTOOTH ont récemment publié les résultats d'une expérience portant sur 148 sujets traités par 900.000 huile cire + 120 mg de bismuth métal (3 cm^3 d'éthylcamphorate de bismuth) + 0,05 à 0,06 G de mapharsen, injectés simultanément, et sur 108 par le même traitement mais sans mapharsen avec des résultats équivalents. Sur ces 256 sujets, 13 seulement ont contracté la syphilis, alors que sans traitement abortif 202 sujets exposés à des accidents contagieux avant cette étude l'ont contracté dans 59,9 % des cas, ainsi que 62,1 % de 161 sujets témoins. 10,2 % des sujets traités ont présenté, une semaine après, une sérologie douteuse ou légèrement positive, effet réactivant qui témoignait, d'après les auteurs, de l'existence effective d'une syphilis en période d'incubation que jugulerait le traitement abortif. Chez les 13 sujets où la syphilis est survenue après le dit traitement, celle-ci est apparue dans des délais variant de deux à vingt-trois mois sous la forme trois fois de chancres séronégatifs,

sept fois de chancres séropositifs, trois fois de syphilis secondaires. Huit de ces cas sont considérés d'ailleurs par les auteurs comme des réinfections postérieures au traitement abortif. D'autre part, huit sujets protégés une première fois l'ont été une seconde et de 29 blennorragiques ayant reçu le second type de traitement, un seul a eu un chancre deux mois plus tard, attribué à une réinfection postérieure. Le traitement type 1 a été appliqué comme traitement unique à 197 syphilitiques primaires et secondaires avec des résultats encourageants, disent les auteurs, puisque 30 seulement ont dû être retraités; 21 pour des signes cliniques et 9 pour des rechutes sérologiques ou sérorésistances avec une neurorécidive.

De cette étude, les auteurs concluent à l'efficacité du traitement abortif qui, en période d'incubation de syphilis, protégerait dans près de 100 % des cas, et le préconisent sous la forme pénicillo-bismuthique, chaque fois qu'un sujet a été exposé à la contagion.

Traitement de la Syphilis Tardive Cutanée et Viscérale

A la phase tertiaire l'allergie syphilitique est à son point le plus élevé, alors que le virus est plus résistant à la thérapeutique que dans les stades ultérieurs, antérieurs, et si les antisyphilitiques puissants sont requis, encore faut-il qu'ils soient maniés prudemment.

L'action brutale des arsenicaux rend leur emploi fort délicat, eu égard à leur toxicité accrue vis-à-vis d'organes altérés par la maladie. Leur rejet de la thérapeutique ne doit pourtant pas être systématique, et administré avec discernement, ils peuvent, comme dans la technique de SICARD, rendre de surprenants services.

Grâce à son action lente et prolongée, sa toxicité pratiquement faible, le bismtuh joue à cette période le rôle prédominant. Avec le mercure en traitement de longue haleine, ABADIE et DEGOS obtiennent des résultats remarquables.

Dans les formes graves, la pénicilline est indiquée par son innocuité et sa tolérance, en particulier chez les rénaux et les hépatiques. Au point de vue de la négativation des réactions sérologiques, elle ne donne

pas de résultats sensiblement supérieurs à ceux des autres médicaments.

On peut avec profit utiliser l'action fondante de l'iodure de potassium, à la dose de 2 à 4 gr, sur les accidents gommeux.

Avec l'auréomycine à la dose de 60 gr per os en vingt jours, O'Leary, Kierland et Herrell obtiennent des résultats cliniques satisfaisants chez des sujets porteurs de lésions cutanées datant de six à dix ans.

Les syphilis latentes, sans autre manifestation qu'une sérologie positive, doivent être considérées comme des syphilis secondaires et traitées avec autant d'énergie.

I. — TRAITEMENT DE LA SYPHILIS CARDIO-VASCULAIRE

Reprenant la technique d'Abadie, Degos obtient avec le cyanure de mercure intra-veineux, à la dose quotidienne de 0,01 gr administrée pendant plusieurs mois, de bons résultats dans la syphilis cardio-vasculaire.

La pénicilline n'y manque pas d'efficacité à la condition d'être utilisée à doses fortes et prolongées (8 millions d'u.o. et davantage). Il est bon de faire débuter la cure par quelques injections de cyanure ou de petites doses de pénicilline qui iront rapidement croissant s'il n'y a pas de réaction, pour éviter le choc thérapeutique.

Pénicillothérapie et hydrargyrothérapie peuvent d'ailleurs fort bien se combiner. Un aortique porteur d'ulcérations tertiaires a vu ses lésions cutanées cicatriser par l'auréomycine, mais son aortite n'a pas été influencée par le médicament.

II. — TRAITEMENT DE LA NEURO-SYPHILIS

Le stovarsol sodique et le bismuth associés à la malariathérapie ont donné dans le traitement de la P.G. des résultats tels que la pénicilline ne pouvait que renforcer les possibilités des thérapeutes. Dès les premières applications par MAHONEY de la pénicilline au traitement de la vérole, les travaux se succèdent sur le nouveau médicament et la neurosyphilis. A l'heure actuelle, associée ou non à la pyrétothérapie, elle tend à y remplacer les arsenicaux pentavalents dans toutes leurs indications, avec au moins un égal bonheur.

L'activité de la pénicilline semble démontrée par le déclanchement de réaction d'Herxheimer parfois dramatiques (état confusionnel, agitation, coma, paralysies, élévation thermique, augmentation du nombre des cellules et du taux de l'albumine dans le L.C.R.), quelquefois mortelles.

La réaction d'Herxheimer ne peut être évitée même avec des doses aussi réduites que 20 u.o./kg; elle se produit dans quelques 30 % des cas de neurosyphilis et 74 % des cas de P.G. où elle est parfois très violente. Certains auteurs conseillent injections préalables de bismuth ou de cyanure.

Administrée par voie parentérale, la pénicilline ne passe dans le L.C.R. qu'en très faibles quantités, aussi a-t-on préconisé l'introduction intra-rachidienne à la dose de 20.000 u.o. par semaine, en injection très diluée et poussée très lentement pour éviter les crises convulsives qui se produisent parfois quelques heures plus tard. Le Département des maladies vénériennes du U.S. Public Health Service déconseille l'emploi de la pénicilline par voie rachidienne.

L'heureux effet de la pénicilline se fait particulièrement sentir sur les anomalies du L.C.R.: cellules,

albumine, réactions à l'or colloïdal, au benjoin, tendent à revenir rapidement à la normale. Le BW réagit moins bien; dans le sang, la sérologie ne se négative que dans 14,5 % des cas durant la première année et ne s'améliore pas pendant la seconde. (Epstein et Key) après 4 millions à 4.500.000 en quinze jours. Stokes, Steiger et Gammon arrivent après l'observation de 361 malades traités par la pénicilline seule à la conclusion que la pénicilline agit davantage sur le mécanisme producteur des anomalies du L.C.R. que sur celui qui produit les symptômes à l'inverse de la malariathérapie ou de la pyrétothérapie. Ils pensent donc que les deux méthodes associées doivent conduire à des résultats plus rapides qu'employées séparément, et meilleures qu'avec la chimiothérapie associée à la pyrétothérapie. Pour Curtis, l'association de la pyrétothérapie à la pénicilline donne des résultats plus rapides, mais après deux ans d'observation le résultat final n'est pas meilleur. De l'avis de Moore, Rose, l'association est plus efficace que la pénicilline employée seule, alors que O'Leary, Rein, Dattner, Thomas, n'y voient pas de bénéfice.

A des doses variant de 2.400.000 à 20 millions (Watson) sous la forme hydrosoluble ou « retard » et avec ou sans l'appoint de la malariathérapie ou de la pyrétothérapie suivant les auteurs, la pénicilline agit surtout sur les types précoces de neuro-syphilis, méningite, syphilis méningo-vasculaire, gommes et neuro-syphilis asymptomatiques. Sa réponse clinique est beaucoup moins satisfaisante dans le tabes, la névrite optique que dans la P.G.

Selon O'Leary, Kierland et Herrel, l'auréomycine exercerait sur le L.C.R. une action comparable à celle de la pénicilline, amendant anormalités du liquide et signes cliniques, mais les réactions sont peu modifiées dans le sang.

Traitement Préventif et Curatif de la Syphilis congénitale

Le diagnostic de grossesse posé, la femme d'un syphilitique, la femme syphilitique, doivent être mises en traitement. Si les techniques rapides avec mapharsen et bismuth ont donné de bons résultats à BECK et OLANSKY, l'accord est unanime pour faire de la pénicilline la pierre angulaire, ainsi que le conseille TZANCK, du traitement d'attaque chez la femme enceinte, particulièrement exposée à l'énorme danger de l'encéphalopathie arsenicale.

Les traitements arsenobismuthiques classiques devaient être institués avant le cinquième mois de la grossesse pour se montrer pleinement efficaces et, même avec l'arsénothérapie rapide et combien dangereuse, 15 % des enfants naissaient encore entachés de syphilis.

La transmission transplacentaire de la pénicilline est plus rapide que celle de l'arsenic, son emploi pratiquement sans danger, son effet emménagogue ne se produit que sur l'utérus non gravide. Alors que TZANCK est d'avis d'adjoindre à la mycothérapie des cures prolongées de bismuth pendant la grossesse et après l'accouchement; les Américains, sous le bénéfice

de contrôles cliniques et sérologiques répétés, se satisfont d'une cure unique de pénicilline. Les doses indiquées varient suivant les auteurs, ne devant pas descendre au-dessous de 2.400.000, semblant optima entre 3.600.000 et 4.800.000, à raison de 40.000 à 50.000 toutes les deux ou trois heures. La pénicilline-retard donne des résultats équivalents à ceux obtenus par la pénicilline en solution aqueuse; toutefois, cette dernière serait supérieure dans les derniers mois. Il serait nécessaire avec la pénicilline-retard d'administrer des doses deux fois plus importantes et sur le rythme quotidien (Horne et Curtis).

Sur 149 cas traités par 600.000 à 4 millions, 94 % des enfants naquirent en bonne santé, 2 % syphilitiques et il y eut 4 % d'avortements ou mort-nés (Marshall). Schelle obtient 96,5 % d'enfants sains, Horne et Curtis 98 %. D'après Moore, même si la mère n'est pas totalement guérie, l'enfant naît indemne dans 98 à 99 % des cas et ne doit pas être soigné. Goodwin et S. Farber concluent qu'une femme syphilitique bien traitée ne doit pas être resoignée lors de grossesses ultérieures; il suffit de surveiller les réactions sérologiques et d'intervenir en cas de récidive. Si la femme a donné le jour à un enfant non-syphilitique, et si les résultats cliniques et sérologiques se maintiennent satisfaisants, Horne et Curtis sont du même avis. Marshall pense qu'il est bon dans le cas de gonococcie diagnostiquée chez la femme enceinte, de lui faire une dose de pénicilline au moins égale à 2.400.000 pour protéger le fœtus contre une atteinte syphilitique possible.

L'enfant né porteur de signes d'une infection tréponémique virulente doit être l'objet d'un traitement énergique. Mais même avec la pénicilline, cette cure

peut être dangereuse et même mortelle soit à la suite d'une réaction d'Herxheimer, soit en raison de la gravité de l'état général.

Tout comme dans la syphilis de l'adulte, la posologie a été l'objet de tâtonnements. Actuellement, la dose recommandée chez le nourrisson est supérieure ou égale à 100.000 par kilo, 400.000 pour Elisabeth Kirk Rose, réparties en doses égales toutes les deux ou trois heures pendant 7 à 15 jours. Le traitement est ensuite arrêté et l'enfant maintenu sous surveillance périodique. Il importe que le traitement par la pénicilline soit institué de très bonne heure; avant trois mois les succès sont aux environs de 100 %, après trois mois ils tombent progressivement à 80 % (Kirk Rose et collaborateurs). L'âge du début du traitement plus que les doses et le mode d'administration de la pénicilline, est le facteur capital du succès.

La pénicilline agit rapidement sur la rhinite et les accidents cutanéo-muqueux: les lésions osseuses régressent plus lentement. Les formes virulentes tardives: kératite interstitielle, hydarthrose de Clutton, neurosyphilis, sont médiocrement influencées. Il est logique de penser que l'association du stovarsol à la pénicilline pourrait encore améliorer les résultats. Le bismuth peut venir consolider un traitement que les classiques fixent à trois à cinq ans. Pour les héredosyphilitiques plus âgés, les règles sont les mêmes que pour les adultes.

Pas davantage que les autres médications spécifiques, la pénicilline est sans action sur les lésions constituées et rendues irréversibles par le temps. Elle permet ainsi que les autres agents thérapeutiques, et aux moindres risques, de prévenir les complications ultérieures.

Le fait que l'auréomycine diffuse à travers le placenta et passe dans la circulation fœtale à des doses thérapeutiques, invite à considérer son emploi dans le traitement de la syphilis prénatale.

Conclusions

Dans le cours de notre travail, nous avons relaté les diverses opinions de nombreux auteurs quant à l'efficacité thérapeutique des agents médicamenteux actuellement mis en œuvre dans le traitement de la syphilis. Nous avons également vu leurs contre-indications et les dangers auxquels exposait leur emploi.

Nous ne pensons pas, malgré les accidents certes graves que peut faire encourir l'arsenic trivalent, qu'il soit à bannir définitivement du traitement spécifique. Ces avantages ne peuvent pas être niés, les résultats qu'il a permis d'obtenir n'ont pas été dépassés, et nous comprenons difficilement l'ostracisme qui le frappe. Des indications judicieusement posées, quelques précautions indispensables, lui garderont droit de cité dans l'arsenal du syphiligraphe.

Pour ce qui est du bismuth, la commodité de son emploi, la bénignité habituelle des accidents qu'il peut provoquer, son efficacité lui ont valu la faveur du thérapeute. Mais la longueur du traitement bismuthique exclusif rebute facilement le malade et représente certainement une charge importante pour la société. D'autre part, si nous nous rallions à l'opinion classique qui

demande vingt-cinq ans de recul à une médication antisyphilitique pour faire la preuve de sa valeur, nous réclamerons encore quelques années à l'expérience bismuthique.

« La pénicilline doit détrôner presque complètement, sinon entièrement, l'arsenic et le bismuth, avec la seule exception peut-être des cas pénicillo-résistants: la pénicillo-thérapie constitue un traitement rapide, inoffensif et efficace, qui rend superflu tout traitement de consolidation », a déclaré le 14 juin 1949 MOORE à l'Académie de Médecine. Il faut savoir gré aux auteurs américains de poursuivre leurs travaux sur cet antibiotique dont le « taux d'échecs est sans doute un peu plus élevé que celui que l'on peut obtenir après traitement prolongé et bien conduit avec la chimiothérapie métallique », bien que « le fait soit compensé par la rapidité et l'innocuité du traitement à la pénicilline », (MOORE).

Nous ne saurions cependant, en l'état actuel de nos connaissances, en l'absence d'un critère absolu de guérison et avec un recul insuffisant, nous satisfaire pleinement du traitement de la syphilis par la seule pénicilline en une cure unique, même répétée. Rejoignant l'opinion de nos maîtres de l'école française, nous pensons qu'il est judicieux de faire bénéficier nos malades des avantages conjugués de la pénicilline et de la métallothérapie consolidatrice.

Vu : *Le Président de Thèse,*
A. NANTA.

Vu : *Le Doyen,*
LEFEBVRE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 6 juin 1950
Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

Bibliographie

ALEXANDER et SCHOCH. — Prévention of syphilis; pénicilline calcium in oil and wax U.S.P.; bismuth éthylcamphorate and oxophenarsine hydrochloride in treatment during incubation stage, of persons exposed to syphilis. (Arch. Derm. Syph. 59; 1-11 janvier 1949. Récent advances in treatment of syphilis 1948, pp. 263-266).

ALEXANDER et MANTOOTH. — Idem. (Am. J. of. Syph. 33 : 429-436 sept. 1949).

ARCHAMBAULT. — Connaissances actuelles sur l'emploi de la pénicilline dans le traitement de la syphilis. (Un. Méd. du Canada, 77, 1.215-1.222, oct. 1948).

ARON, BARTON et BAUER. — Prénatal syphilis ; its prévention by use of pénicillin in Treatment of pregnant women with early infectious syphilis. (Arch. Derm. Syph., 56, 349-356, sept. 1947).

BARTON, BAUER, CRAIG et SCHWEMLEIN. — Treatment of early syphilis with pénicillin : report on 324 patients treated 1.200.000 units over 7 1/2 days. (Arch. Derm. Syph., 60, 150-155, août 1949).

BAZEX, GARRIC et GAY*ral*. — Sur le traitement des névrites optiques syphilitiques du type atrophique. (Soc. d'Oto-Neuro. Ophtalm., Toulouse, 12 avril 1943).

BOLGERT, LÉVY et FAURE. — Traitement de la syphilis primo-secondaire par doses massives de pénicilline. Premières constatations. (Ann. Derm. syph. 12, 413, déc. 1947).

BOLGER, LÉVY et GOUJON. — Premier cas de réinfection syphilitique après pénicillothérapie intensive. (Bull. Soc. Fr. D.S., 2, 116, mars-avril 1948).

BOLGERT, LÉVY, DESVIGNES, CARAMIAN. — Un cas de réinfection syphilitique certaine et un cas probable de récidive clinique et sérologique après pénicillothérapie massive. (Soc. Franç. D.S., 9 fév. 1950).

Bundesen and others. — Rapid treatment of early syphilis with combined use of pénicillin and mapharsen. (Am. J. Syph., gon., Ven., Dis. 30, 475-479, sept. 1946).

Bureau. — Résultats obtenus par la pénicilline dans le traitement de la syphilis. (Ann. Derm. Syph., 11bis, 760, nov. 1946).

Bureau et Barrière. — La pénicilline dans le traitement de la syphilis. (Ouest. Méd. 1, n° 2, 28-30 févr. 1948).

Burnier. — Pourcentage comparé des négativations de 800 syphilis récentes traitées au dispensaire de la Faculté soit par l'arsenic, soit par le bismuth. (Ann. Derm. Syph., 5-6, 280, mai 1946).

Casabianca. — Bilan thérapeutique de 24 ans de bismuthothérapie exclusive. (Ann. Derm. Syph., 9-10, 333, oct. 47).

Chargin, Sobel, Rein, Rosenthal. — Treatment of early syphilis with pénicillin injection in oil and wax U.S.P. (Arch. Derm. Syph., 59, n° 6, 595-605, juin 1949).

Chevallier. — La méthode de Pollitzer. (Actualités D.V. : les méthodes actuelles de traitement de la syphilis, pp. 25-28).

Coghill, Osterberg and Hazel. — Relative effectiveness of pure pénicillin G, X and K. (Science 103, 709-710, 14 juin 1946).

Cole, Ayres. — Use of pénicillin in treatment of syphilis in pregnancy. (Arch. Derm. Syph., 54, 255-264, sept. 1946).

Coste, Boyer et Nehlil. — Données comparatives sur les effets de divers traitements antisyphilitiques. (Bull. Soc. Franç. D.S., 14 mars 1946, p. 284).

Coste et Nehlil. — Résultats récents et éloignés du traitement de la syphilis récente par le bismuth seul. (Sem. des Hôpitaux, 22, n° 34, sept. 1946).

Curtiss, Hone and Norton. — Neurosyphilis : évaluation after two years of treatment with pénicillin alone and with combination of pénicillin and malaria. (Récent advcences in treatment of syphilis, 1948, p. 216).

Dégos. — Considération sur le traitement de la syphilis primo-secondaire par les arsénones. (Actualités D.V. : les méthodes actuelles de traitement de la syphilis, p. 51-53).

Dégos. — Le traitement des aortites syphilitiques ; la syphilis viscérale tardive. (Expansion Scient. Franç., 1946).

Dégos. — Traitement des cardiopathies syphilitiques par des cures prolongées de cyanure. (Ann. D.S., 1948).

Dégos, Hewitt, Pinard. — Les arsénones dans le traitement de la syphilis. (Paris Méd., 2, 19-23, 17 janvier 1946).

Dégos, Lortat-Jacob et Maury. — Supériorité de la cure de 20 injections bi-hebdomadaires de bismuth sur les autres traitements en ce qui concerne la négativation sérologique des syphilis récentes. (Ann. D.S., 9-10, 332, oct. 1947).

Dégos, Lortat-Jacob et Maury. — Effets cliniques et sérologiques peu satisfaisants du traitement conjugué intensif pénicilline-bismuth. (Ann. D.S., 9-10, 351, oct. 1947).

Dujardin. — L'allergie au cours de la syphilis. (Paris Médical, 210, 1er mars 1924).

Duperrat. — Les traitements usuels de la syphilis. (Actualités D.V., p. 17-24).

Durel. — Arsénothérapie de la syphilis. Opinions et résultats personnels. (Actualités D.V., p. 43-50).

Durel. — Traitement de la syphilis par les arsénones. (Bull. et Mémoires Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 25, 389, 1944).

Durel. — Les solutions concentrées de P.V.P. ; leur utilisation comme véhicule-retard. (Journ. des Praticiens, n° 23, 3 juin 1948 ; n° 24, 10 juin 1948).

Durel, Rattner et Sissmann. — Difficulté du dosage de la pénicilline dans le sang. Allure générale des courbes selon les véhicules utilisés. (Ann. D.S., 9-10, oct. 1947).

Duverne, Cochet, Balmey et Bonnayme. — La négativation presque constante des réactions sérologiques après une première série de 20 bivatols dans la syphilis primo-secondaire. (Ann. D.S., 9-10, 335, oct. 1947).

Eagle and Hogar. — Progress in the treatment of syphilis. Brit. Med. Journal, mai 1947, p. 766).

Eagle and Magnuson. — The systematic treatment of 227 cases of arsenic poisoning with B.A.L. (Am. J. of Syph., gon., Ven. Dis., 5, 426, sept. 1946).

Eagle, Magnuson, and Fleishman. — The effect of hyperpyrexia on the thérapeutic effect of pénicillin in expérimental syphilis. (Am. J. Syph., Gon., Ven., Dis., 31, 239-245, mai 1947).

Elligot, Jefferis, Willcox. — The treatment of early syphilis with pénicillin, néoarsphénamine and bismuth. (Brit. J. of Ven. Dis., 24, 45, juin 1948).

Epstein and Key. — Treatment of neuro-syphilis with pénicillin combined with artificial fever. (Arch. D.S., 60, 543-557, oct. 1949).

Fernet, Collart, Denizot. — Le traitement de la syphilis par l'arsénoxyde. (Actualités D.V., p. 54-56).

Fernet, Collart, Sagnet. — Brèves conclusions d'une étude comparative sur la vitesse de virage des réactions sérologiques sous l'action de divers traitements au cours de syphilis récentes. (Ann. D.S., 9-10, 349, oct. 1947).

Flandin. — Problèmes thérapeutiques posés par la syphilis viscérale tardive. (L'Expansion Scientifique Française, 1946, p. 67-74).

GADRAT et BAZEX. — Les accidents cutanés de la pénicillothérapie. (Toulouse Médical, 49, 191-202, mars 1948).

GARNIER. — Bilan de la thérapeutique arsenicale de la syphilis. (Journées Dermat. de Montpellier, mai 1947).

GATÉ. — Comment doit-on comprendre le traitement de la syphilis viscérale ? (Progrès Méd., 75, 565-567, 24 nov. 47).

GATÉ et CUILLERET. — Bilan thérapeutique du bismuth dans la syphilis primo-secondaire. (Journées Derm. de Montpellier, mai 1947).

GOUGEROT (H. et L.). — Le traitement de la syphilis en clientèle. (Maloine, édit., Paris, 1947).

GOUGEROT. — Quarante ans de pratique du traitement de la syphilis à l'hôpital Saint-Louis. (Actualités D.V., p. 3-16).

GOUGEROT. — Les cinq périodes de la vie du syphilitique. Les trois nouveaux traitements de la syphilis. Les modalités actuelles des trois anciens traitements. (Actualités Médico-Chirurgicales Pratiques, 1947. Lépine, édit.).

GOUGEROT. — Etat actuel du traitement des syphilis récentes. (La Prophyl. antivénérienne, 20, 477-484, juillet-août 48).

GOUGEROT et DÉGOS. — Notions actuelles sur le traitement d'attaque des syphilis récentes en France. (Prophyl. antiv. 19, 780-791, déc. 1947).

GOUGEROT et COLLAB. — Essais de pénicillothérapie massive quotidienne ou bi-quotidienne en syphilithérapie. (Bull. Soc. Franç. D.S., 1, 16, 1948. Journ. des Praticiens, p. 121, 11 mars 1948).

GOUGEROT et SCHNEIDER. — Action comparée de la pénicilline G cristallisée et de deux pénicillines colorées (titrant, l'une 78 %, l'autre 6 % de G) dans le traitement de la syphilis. (Journées Derm. de Montpellier, mai 1947).

GUSTAFSON and BOWEN. — Quantitative sérologie titer. in post-treatment observation of early syphilis treated with pénicillin. (Arch. D.S., 59, 303-307, mars 1949).

HEILMAN. — Auréomycin in the treatment of experimental relapsing fever and leptospirosis icterohemorrahagica. (Proc. staff Meet., Mayo Clin., 23, 567-573, 8 décembre 1948).

HERRELL et HEILMAN. — Auréomycin-studies on absorption, diffusion and excretion. (Proc. staff Meet., Mayo Clinic., 24, 157-166, 30 mars 1949).

HERRELL, HEILMAN, NICHOLS. — Penicillin G Procaïn. (Proc. staff. Meet., Mayo Clin., 22, 567, 1947).

HEUYER, LEBOVICI, HOMUALK (Mme), TESSEYRE (Mlle). — P.G. juvénile par syphilis probablement acquise. Action de la pénicilline dans le déclanchement des lésions. (Arch. Franç. de Pédiatrie, VII, n° 2, 150-151, 1950).

Heyman and Yampolsky. — Penicillin in treatment of congenitale syphilis in children. (An. J. Dis. Child., 71, 457-568, mai 1946).

Hœkenga and Farner. — The Jarisch. Herxheimer reaction in neuro-syphilis. (Recent advances in treatment of syphilis, 1948, p. 130).

Horne and Curtis. — Treatment of syphilis in pregnansy. (Jour. Michigan Stat. Med. Soc,, Vol. 47, oct. 1948).

Huriez, Merville, Taquet et Steenhouwer. — Action du B.A.L. sur les accidents de l'arsenic et de la chrysothérapie. (P.M. 56, 74-75, 31 janvier 1948).

Hyman, Chargin, Rice and Leifer. — Massive dose chemotheray of early syphilis by intravenous drip method. (J.A. M.A., 113, 1.208-1.215, 23 septembre 1939).

Ingraham and Others. — Treatment of syphilitic pregnant women with penicillin in oil-beeswax ; comparison with results obtained using aqueous sodium penicillin. (J. Ven. Dis. Inform., 28, 155-161, août 1947).

Jeanselme. — Traité de la syphilis. (Doin, édit., Paris, 1931).

Joulia, Petges et Collab. — Le traitement de la syphilis primo-secondaire par le bismuth oléosoluble à la Clinique Dermatologique de Bordeaux. (Ann. D.L., 9-10, 330, oct. 1947).

Kierland, Herrell and O'Leary. — Treatment of syphilis with aureomycin administered by mouth. (Arch. D.S., 61, 185-195, fév. 1950).

Kirk Rose, Gyorgy, and Ingraham. — Traitement de la syphilis congénitale infantile. Résultats de la pénicilline aqueuse seule chez 60 nourrissons suivis en moyenne deux ans après le traitement. (Am. J. Dis. Child., 77, 729-735, juin 1949, in P.M., 58, 432, 19 avril 1950).

Kirk Rose, Gyorgy, and Ingraham. — Treatment of infantile congenitale syphilis. (Recent advances in treatment of syphilis, 1948, p. 247-253).

Kjellberg. — Le traitement de la syphilis par la pénicilline et les arsenicaux dans les divers pays. (Prophyl. Antiv., 19, 799-803, déc. 1947).

Lapière. — Le traitement de la syphilis. (VII[me] Congrès des Derm. et Syph. de langue française. Bruxelles-Liège, 21-23 avril 1949, pp. 248-269).

Leavitt. — Rapid treatment of syphilis ; comparison of résult using 5 treatment méthods. (Am. J. of Syph.; Gon., Ven., Dis. 31, 27-40, janvier 1947).

Léger. — La pénicilline en suspension huileuse. (P.M., 6 avril 1946, p. 210).

Levaditi. — Les antibiotiques. (Baillière, édit., 1950).

Levaditi et Vaisman. — L'auréomycine, nouvelle médication antisyphilitique. (P.M., n° 20, 333-334, 1[er] avril 1950).

LORTAT-JACOB. — Négativation des réactions sérologiques par le traitement d'attaque bismuthique au cours de la syphilis primo-secondaire. (Soc. Dermat., 14 mars 1946, n° 8-6, p. 279).

LORTAT-JACOB. — Le traitement d'attaque de la syphilis par les sels de bismuth. (Ann. D.S., 9-10, 330, oct. 1947).

LOURIÉ. — The treatment of syphilis with penicillin. (Brit. J. Ven., Dis., 24, mars 1948).

MAHONEY, ARNOLD and HARRIS. — Penicillin treatment of early syphilis. (Ven. Dis. Iuform., 24, 355-357, déc. 1943).

MARGAROT et RIMBAUD. — Les indications générales du traitement antisyphilitique et les possibilités thérapeutiques actuelles. (VII[me] Congrès des Derm. et Syph. de langue française, Bruxelles-Liège, 21,23 avril 1949, pp. 181-230).

MARSHALL. — Le traitement actuel de la syphilis. (Idem., pp. 231-247).

MAGINGARBE et PALMER. — La pénicilline possède-t-elle une action abortive ? (Soc. Gyn. Obst., Paris, 1946).

MAURY. — Contribution à l'étude du traitement d'attaque de la syphilis primo-secondaire avec le bismuth; la pénicilline et le bismuth; la pénicilline. (Thèse méd. Paris, 1948, n° 360).

MOORE. — The treatment of syphilis with penicillin. (Brit. J. of Ven. Dis., 24, mars 1948).

MOORE. — Récent advances in the study of venereal diseases. (Brit. J. of Ven. Dis., 25, 169-178, déc. 1949).

MOORE, MOHR. — Pénicillin in treatment of neuro-syphilis ; asynytomatre neuro-syphilis. (Am. J. Syph., Gon., Ven. Dis., 30, 405-419, sept. 1946).

MOORE, and OTHERS. — Treatment of early syphilis with pénicillin ; preliminary report of 1.418 cases. (J.A.M.A. 126, 67-73, 9 septembre 1944).

NANTA. — Note sur la rareté actuelle de la kératite interstitielle et de la P.G. (Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1, 118-119, janvier 1950).

NANTA et BAZEX. — A propos du traitement arsenical des névrites optiques syphilitiques. (Soc. d'Oto-Neuro-Ohptal., Toulouse, juin 1942).

O'LEARY, KIERLAND and HERRELL. — The oral administration of auréomycin and ils effects on treponema pallidum in Man. (Proc. Staff Meet., Mayo Clin., 23, 574-578, 8 déc. 1948).

O'LEARY, KIERLAND and HERRELL. — Oral aureomycin in the treatment of late cutanéous syphilis. (Id°, 24, 302-306, 25 mai 1949).

PADGET. — Long term result in the treatment of early syphilis. (Am. J. of Syph., Gon., Ven. Dis., 24, 682-731, 1940).

PARDO-CASTELLO and PARDO. — Treatment of early syphilis with pénicillin and bismuth salicylate : daily injections of 500.000 units of pénicillin G in sodium chloride solution for 20 consecutive days and 10 to 20 doses of bismuth salicylate at the rate of 2 a week. (Arch. of D.S., vol. 61, 196-209, février 1950).

PÉRIN. — Le traitement d'assaut de la syphilis. (Ann. D.S., n° 2, 226-260, 1942).

PETERS, STOCKEN et THOMPSON. — Traitement de l'intoxication arsenicale par B.A.L. (Ann. D.S., 1, 15-16 janvier 1947).

PILLSBURY and LOVEMAN. — 6 to 12 months follow-up results in early syphilis treated by 20 days intensive arseno-bismuth systen. (Am. J. of Syph., Gon, Ven., Dis., 31 115-123, mars 1947).

PLATOU and OTHERS. — Effect of penicillin in treatment of infanti'e congenitale syphilis. further observations. (Ann. J. Child., 72, 635-648, décembre 1946).

PETGÈS. — Les bismuthiques oléo-solubles, chefs de file du traitement individuel et de la prophylaxie de la syphilis. (Ann. D.S., 9-10, 328, oct. 1947).

RABUT. — Le traitement d'attaque de la syphilis sans arséno-benzol. (Ann. D.S., 9-10, 336, oct. 1947).

RANSCHKOLB and COLE. — Treatment of syphilis with pénicillin injection in oil and wax U.S.P. (Arch. D. S., 60, 676-689, nov. 1949).

RAVOIRE. — La place du mercure dans le traitement de la syphilis. (Ann. D.S., 9-10, 311, oct. 1947).

ROSE and SOLOMON. — Penicillin in treatment of neuro-syphilis, study of 100 cases followed 12 mouths and more. (J A M.A., 133, 5-10, 4 janvier 1947).

SCHEELE. — Venereal diseases activités. (Annual report of the federal security agenecy, 1948. Publie Health Service 1949, pp. 413-426, in Ann. D.S., 2, 239, mars-avril 1950).

SCHOCH and ALEXANDER. — Treatment of early syphilis with penicillin. (S.A.M.A., 131, 696, 11 mars 1946).

SCHOCH and ALEXANDER. — Reinfection and relapse after treatment of early syphilis with penicillin. (Arch. D.S., 60, 690-700, nov. 1949).

SÉZARY. — Le traitement de la syphilis. (Masson, édit., 1942).

SÉZARY. — Le traitement de la P.G. par le stovarsal sodique. (Actualités D.V., pp. 32-39).

Shaffer and Courville. — Treatment of early syphilis with penicillin G : administration of pénicillin G in peanut-oil and wax twice weekly for 8 weeks. (Arch. D.S., 60, 253-260, août 1949).

Speiser, Flaum, Moor-Adam and Thomas. — Penicillin therapy for syphilis in prégnancy. (J. Ven. Dis. Suforn., 28, 108-119, juin 1947).

Sternberg and Leifer. — Treatment of early syphilis with penicillin. (J.A.M.A., 133, 1-5, 4 janv. 1947).

Sternberg and Leifer. — Treatment of early syphilis by 26 weeks mapharsen-bismuth schedule. (Am. J. Syph., Gon., Dis., 31, 124-134, mars 1947).

Stokes, Steiger, Gammon. — Three years of penicillin alone in treatment of neuro-syphilis. (Id°, 32, 28-42, janv. 1948).

Stokes, Falk, Gammon. — Long term result in neuro-syphilis treated with penicillin alone. (Recent advances in treatment of syphilis, 1948, p. 158-179).

Thomas, Lanoy and Cooper. — Rapid treatment of early syphilis with penicillin in bess wax, and, oid. (J. Ven. Dis. Inform., 28, 19-23, fév. 1947).

Touraine. — Principes généraux du traitement de la syphilis. (Actualités D.V., pp. 67-68).

Touraine. — Méthode de traitement surintensif de la syphilis récente. (Ann. D.S., 9-10, 338, oct. 1947).

Tucker, Farmer and Fien. — Penicillin in late cardio-vascular syphilis. (Recent adv. in treat. of syphilis, 1948, p. 245-246).

Tzanck. — La pénicilline dans le traitement de la syphilis chez les femmes enceintes. (Ann. D.S., 11bis, 758, nov. 1946).

Tzanck. — Traitement de la syphilis par la pénicilline. (Journées Derm. de Montpellier, mai 1947).

Tzanck. — Arsénothérapie massive par l'instillation veineuse goutte à goutte. (J. de Med. de Paris, 58, 341-342, 28 avril 1938).

Tzanck, Pautat et Moline. — (Id°, p. 283, 7 avril 1938).

Tzanck, Bellemare, Sidi. — Le crochet thermique pénicillo-syphilitique. (Ann. D.S., 4, 94, avril 1947).

Ulmo (Mlle). — Résultats obtenus sur la gestation de femmes atteintes de syphilis primo-secondaire par le traitement à la pénicilline. — La Prophyl. Antiv., 20, 485-488, juillet-août 1948).

U.S.A. Public Health Service. — The statuts of penicillin in the treatment of syphilis. (J.A.M.A., n° 13, mars 1948).

Walker and Manly Utterbach. — Treatment of early syphilis with small doses of crude penicillin. (Arch. D.S., 59, 277-283, mars 1949).

Watson. — Neuro-syphilis : penicillin and malarial fever therapy versus penicillin and vaccine (typhoïd fever therapy. (Arch. D.S., 59, 86-93, janv. 1949).

Willcox. — Aureomycin ; a new treatment for syphilis ? (Brit. Méd. Journ., n° 4.636, pp. 1.076-1.077, 12 nov. 1949).

Yampolsky and Heyman. — Penicillin in treatment of syphilis in children. (J.A.M.A. 132, 368-371, 19 oct. 1946).